

Aus dem Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock
Medizinische Klinik I, Abteilung Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. C. Nienaber

**Vergleich von Effizienz und Sicherheit von Hoch- und Niedrig-Dosis-Therapie
mit Tirofiban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Dörte Puskeiler, geb. am 17.03.1966 in Warin

aus Bützow

Rostock 2011

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger
Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Ernst-Heydemann-Strasse 6
18057 Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince
Stellv. Direktor der Abt. Kardiologie der Klinik für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Rostock

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Ruth H. Strasser, F. E. S. C.
Direktorin der Medizinischen Klinik und Kardiologie und Ärztliche
Direktorin des Herzzentrums Dresden, Universitätsklinik

3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Marek Lommatzsch
Oberarzt der Abt. für Pneumologie der Klinik für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Rostock

Datum der Einreichung: 18.05.2011

Datum der Verteidigung: 14.03.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	KHK-Epidemiologie	1
1.2	Akutes Koronarsyndrom (ACS)	2
1.2.1	Pathophysiologie des ACS	3
1.2.2	Klinik, Differenzialdiagnose und Diagnostik	5
1.2.3	Entwicklung und aktueller Stand der invasiven Koronarangiographie	9
1.2.4	Therapie des ACS	10
1.2.4.1	Allgemeine präklinische Therapie	10
1.2.4.2	Klinische Therapie des ACS	12
1.2.4.2.1	Therapie des ST-Streckenhebungsinfarktes (STEMI)	12
1.2.4.2.2	Therapie des Nicht-ST-Streckenhebungsinfarktes (NSTEMI)	18
1.2.5	Medikamentöse Akuttherapie unter Berücksichtigung von Empfehlungs- stärke und Evidenzgrad	20
1.2.6	Sekundärprävention nach Myokardinfarkt	32
2	Aufgabenstellung	33
3	Patienten, Material und Methoden	34
3.1	Patienten, Material und Einschlusskriterien	34
3.2	Patientendokumentation	34
3.3	Statistische Verfahren	39
4	Ergebnisse	40
4.1	Charakteristika der Patienten mit ACS	40
4.1.1	Demographie und Komorbidität	40
4.1.2	Indikation für PCI, Killip class	42
4.1.2.1	Indikation für PCI	42
4.1.2.2	Killip class	44
4.2	Aufnahmeart und Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur PCI bei Patienten mit ACS	45
4.2.1	Aufnahmeart	45
4.2.2	Zeitintervalle	46
4.2.2.1	Intervall: Symptombeginn – Aufnahme	46
4.2.2.2	Intervall: Aufnahme – Durchführung der PCI	46
4.2.2.3	Intervall: Symptombeginn – Durchführung der PCI	47

4.3	Angiographische Daten der PCI bei Patienten mit ACS	48
4.3.1	Gefäßerkrankung.....	48
4.3.2	Stenoselokalisation.....	49
4.3.3	Zielgefäß.....	49
4.3.4	Koronarintervention	50
4.4	Prä-/peri-/postinterventionelle medikamentöse Therapie bei Patienten mit ACS.....	52
4.4.1	Thrombozytenaggregationshemmung und Heparin.....	52
4.4.2	Postinterventionelle Entlassungsmedikation.....	54
4.5	Ergebnisse der PCI bei Patienten mit ACS.....	56
4.5.1	Koronarstenosen vor und nach der Intervention	56
4.5.2	TIMI-Fluss vor und nach der Intervention	56
4.5.3	Wechsel auf den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab	57
4.5.4	Myokardnekrose	58
4.5.4.1	CK,CK-MB, Troponin.....	58
4.5.5	Ejektionsfraktion	58
4.6	Postinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit ACS.....	59
4.6.1	Kardiale (ischämische) Komplikationen	59
4.6.2	Nichtkardiale Komplikationen	60
4.6.3	Blutungskomplikationen.....	60
4.6.3.1	Zusammenfassung aller Blutungskomplikationen.....	60
4.6.3.2	Organblutungen.....	61
4.6.3.3	Blutungs- und periphere Komplikationen an der Punktionsstelle	62
4.6.3.3.1	Zusammenhang zwischen Art des Gefäßverschlusses und Blutungs- und peripherer Komplikationen an der Punktionsstelle.....	63
4.6.3.3.2	Organblutungen und Blutungskomplikationen/periphere Komplikation an der Punktionsstelle unter Berücksichtigung der begleitenden anti-koagulatorischen Therapie und der unterschiedlichen Tirofiban-dosierungen	64
4.6.3.4	Deskriptive Analyse von Risikomerkmalen für das Auftreten von Blutungskomplikationen.....	66
4.6.3.4.1	Risikomerkmale Demographie und Komorbidität bei Auftreten von Organblutungen.....	66

4.6.3.4.2	Risikomerkmale Heparintherapie und Thrombozytenaggregationshemmer bei Auftreten von Organblutungen	66
4.6.3.4.3	Risikomerkmale Demographie und Komorbidität bei Auftreten von Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle.....	67
4.6.3.4.4	Risikomerkmale Heparintherapie und Thrombozytenaggregationshemmer bei Auftreten von Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle	68
5	Diskussion	69
5.1	Charakteristika der Patienten mit ACS.....	73
5.2	Prä- und periinterventionelle medikamentöse Therapie bei Patienten mit ACS.....	78
5.3	Angiographische Daten der PCI.....	81
5.4	Effizienz der PCI unter unterschiedlichen Bolusdosierungen von Tirofiban.....	85
5.5	Postinterventionelle Komplikationen der PCI unter unterschiedlichen Bolusdosierungen von Tirofiban.....	88
5.6	Postinterventionelle medikamentöse Therapie bei Patienten mit ACS...	92
6	Zusammenfassung.....	98
7	Literaturverzeichnis	103

Thesen

Eidesstattliche Erklärung

Lebenslauf

Danksagung

Anhang (Patientenerfassungsbogen, Tabellen)

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACS	Acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1B	Angiotensin-II-Rezeptorenblocker
BNP	B-type natriuretic peptide
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare Metal Stent (Metallstent)
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CK	Creatininkinase
CK-MB	Creatininkinase-Myokardtyp
CRP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterinsynthesehemmer
d	Tag
DES	Drug Eluting Stent (Medikamente freisetzender Stent)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Erkr.	Erkrankung
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
Gef.	Gefäße
h	Stunde
HST	Hauptstammstenose
Hep.-Infusionsdauer	Heparininfusionsdauer
Hf	Herzfrequenz
HDB-Tirofiban	High dose bolus – Tirofiban (25 µg/kg KG i.v.)

GP-IIb/IIIa-RA	Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzerkrankung
KG	Körpergewicht
IAP	Instabile Angina pectoris
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
LCA	Left coronary artery (Linke Koronararterie)
LMWH	Low molecular weight heparin (niedermolekulares Heparin)
LDB-Tirofiban	Low dose bolus – Tirofiban (10 µg/kg KG)
min	Minute
Mittelw.	Mittelwert
n.	nach
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
p	Signifikanz
Pat.	Patient
Pat.anzahl	Patientenanzahl
PCI	Percutaneous coronary intervention (perkutane koronare Intervention)
PHZ	Prähospitalzeit
PSA	Pseudoaneurysma
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA	Right coronary artery (Rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
s.	signifikant
s	Standardabweichung
SCD	Sudden cardiac death (plötzlicher Herztod)
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction

t-PA	tissue-Plasminogen-Aktivator
TXA2	Thromboxan2
U	Unit
u. a.	und andere
UFH	unfraktioniertes Heparin
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 KHK-Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten Erkrankungen der Industriestaaten und belegt die erste Stelle der Todesursachenstatistik. Klinisch stellt sie sich als chronische, stabile Verlaufsform mit belastungsabhängiger Angina pectoris oder als akute Verlaufsform, dem akuten Koronarsyndrom (ACS) dar (151).

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken derzeit jährlich etwa 680.000 Menschen an einem akuten Koronarsyndrom – mit steigender Tendenz. Die Inzidenz beträgt in Deutschland etwa 300 Infarkte pro Jahr und 100.000 Einwohner, sodass etwa 250.000 Menschen jährlich einen Myokardinfarkt erleiden. Ca. 25% aller Männer unter 65 Jahren sind von kardiovaskulären Ereignissen betroffen, 20% davon entfallen auf eine KHK. Bei den über 65 jährigen leidet etwa die Hälfte an kardiovaskulären Beschwerden, wobei der Anteil der KHK auf 30% ansteigt. Bei den Frauen sind bis zur Menopause weniger von einer KHK betroffen, im höheren Alter gleichen sich die Zahlen denen der Männer an. Bei mehr als der Hälfte der Patienten sind ein akuter Myokardinfarkt oder ein plötzlicher Herztod die ersten Zeichen einer KHK, eine Angina pectoris vor dem Infarkt hat nur jeder zweite Patient (93, 131).

Bei den Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Makroangiopathie unterscheiden wir zwischen unbeeinflussbaren und beeinflussbaren Risikofaktoren, wobei letztere in 1. und 2. Ordnung unterteilt werden. Zu den Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose 1. Ordnung zählen Fettstoffwechselstörungen, der arterielle Hypertonus, Diabetes mellitus, das metabolische Syndrom (Stammfettsucht, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie plus assoziierte Erkrankungen wie Hyperlipoproteinämie, arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus) und der Nikotinabusus. Zum Beispiel haben 75% der Herzinfarktpatienten einen Diabetes mellitus bzw. eine abnorme Glucosetoleranz, drei Viertel der Diabetiker sterben an einem Herzinfarkt. Risikofaktoren zweiter Ordnung stellen eine Erhöhung von Lipoprotein (a), Hyperfibrinogenämie, Hyperhomocysteinämie, das Vorliegen von Antiphospholipid-AK, genetisch bedingten t-PA-Defekten, Bewegungsmangel sowie negativem Stress dar. Des Weiteren werden ursächlich Entzündungszustände bei KHK-Patienten diskutiert. Sind zwei Risikofaktoren 1. Ordnung vorhanden, ist das Infarktrisiko im

Vergleich zu einer gesunden Person vierfach erhöht, bei Vorliegen von drei Faktoren 1. Ordnung liegt ein zehnfaches Risiko vor (62, 76, 93).

Nicht zu beeinflussende Ursachen sind Alter und männliches Geschlecht, verschiedene Umweltfaktoren und familiäre Disposition. Mit Hilfe von Risikokalkulatoren kann das 10-Jahresrisiko eines kardiovaskulären Ereignisses errechnet werden (z. B. PROCAM-Risikoscore) (76).

Die 30-Tages-Todesrate ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach Daten des Euro Heart Survey innerhalb der letzten Jahre von 6,2 auf 5,1% gesunken, liegt aber dennoch relativ hoch (121).

1.2 Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Das akute Koronarsyndrom ist die akute klinische Manifestation der koronaren Herzerkrankung und morphologisch durch die instabilen Koronarplaque charakterisiert. Klinisch stellt sich ein plötzlich auftretender thorakaler Schmerz dar, es gibt jedoch auch „stumme Infarkte“ oder atypische Beschwerden, wie z. B. Dyspnoe, Schwindel oder Übelkeit (besonders bei Diabetikern, Frauen und älteren Patienten). Unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom werden die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. Es wird nach seiner Manifestationsform und seiner Prognose in

- die instabile Angina pectoris (IAP; typische thorakale Beschwerden, Ischämiezeichen im Zwölf-Kanal-EKG, kein Nekrosenachweis),
- den Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI; typische thorakale Beschwerden, Ischämiezeichen im Zwölf-Kanal-EKG ohne ST-Hebung, positiver Nekrosenachweis),
- den akuten ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI; typische thorakale Beschwerden, signifikante ST-Hebungen im Zwölf-Kanal-EKG, positiver Nekrosenachweis) und
- den plötzlichen Herztod (SCD) unterteilt (12, 13, 70, 71, 117, 151).

Eine genaue Definition des akuten Koronarsyndroms ist für eine Risikoabwägung notwendig. Insbesondere ein positiver Troponin-Nachweis und das Vorliegen von signifikanten ST-Senkungen im Aufnahme-EKG sagen eine ungünstige Prognose voraus. Die Kombination beider Risikofaktoren erhöht das Risiko eines STEMI oder eines kardiovaskulären Todes im Verlauf. Mit Hilfe des TIMI-Risk-Scores kann bei

Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina pectoris die Prognose abgeschätzt werden. Prädikative Faktoren sind Alter ≥ 65 Lebensjahre, ≥ 3 kardiovaskuläre Risikofaktoren, Einnahme von ASS (Acetylsalicylsäure) innerhalb der letzten 7 Tage, ≥ 2 Episoden einer typischen Angina pectoris-Symptomatik in den letzten 24 h, ST-Streckenveränderung im 12-Kanal-EKG, positives Troponin und $\geq 50\%$ Koronarstenose im Koronarangiogramm. Jeder der aufgeführten Faktoren ist mit einem Punkt gewichtet. Liegen drei oder mehr Punkte vor, besteht ein hohes Risiko für weitere Ereignisse und eine aggressive Therapie ist zu empfehlen (5, 76, 117).

Die klinische Relevanz des akuten Koronarsyndroms ist enorm, es versterben 5-10% aller Patienten trotz optimierter Therapie im Verlauf der ersten 30 Tage, innerhalb eines Jahres 25% der Männer und 38% der Frauen. Weiterhin erleiden in den ersten Jahren nach einem Akutereignis etwa 18% der Männer und 35% der Frauen einen Reinfarkt. Eine Herzinsuffizienz entwickeln etwa 22% der Männer und doppelt so viele Frauen (12).

Die allgemeinen Therapieziele bei ACS sind demzufolge:

- die Vitalfunktionen (Atmung und Kreislauf) zu erhalten,
- eine rasche, vollständige und dauerhafte Re-Perfusion zu erreichen, um die Infarktgröße zu minimieren und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu verhindern (12, 90).

Die Versorgung von Patienten mit einem ACS stellt hohe Anforderungen an Diagnostik und Therapie. Umfassende Leitlinien zur Diagnose und Behandlung des akuten Koronarsyndroms mit und ohne ST-Streckenhebung sind sowohl von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Europäischen Society of Cardiology und von den US-amerikanischen Gesellschaften American College of Cardiology und American Heart Association publiziert worden (6, 12, 20, 23, 70, 71).

1.2.1 Pathophysiologie des ACS

Allen Manifestationen des akuten Koronarsyndroms ist gemeinsam, dass es zu einer akuten oder subakuten primären Verringerung der myokardialen Sauerstoffversorgung kommt, die auf die Ruptur einer arteriosklerotischen Plaque in Verbindung mit Entzündung, Thrombose, Vasokonstriktion und Mikroembolisierung zurückzuführen ist (12, 90, 117).

Durch das Zusammenspiel der Risikofaktoren werden die Zellen der Gefäßintima geschädigt (initiale Endothelläsion). Dadurch werden verschiedene Botenstoffe (Zytokine und Chemokine) freigesetzt, die Wirkung auf Leukozyten im Blut und auf glatte Muskelzellen in der Gefäßwand haben können. Dies hat zur Folge, dass ein Milieu mit verstärkter Entzündung und Hyperkoagulabilität entsteht, das die Bildung oder das Fortschreiten einer arteriosklerotischen Plaque begünstigt.

Generell kann zwischen einer vulnerablen und einer stabilen Plaque unterschieden werden.

In Abbildung 1 ist die Entwicklung einer arteriosklerotischen Plaque von einer gesunden Arterie hin zu einer komplizierten Plaque dargestellt (117).

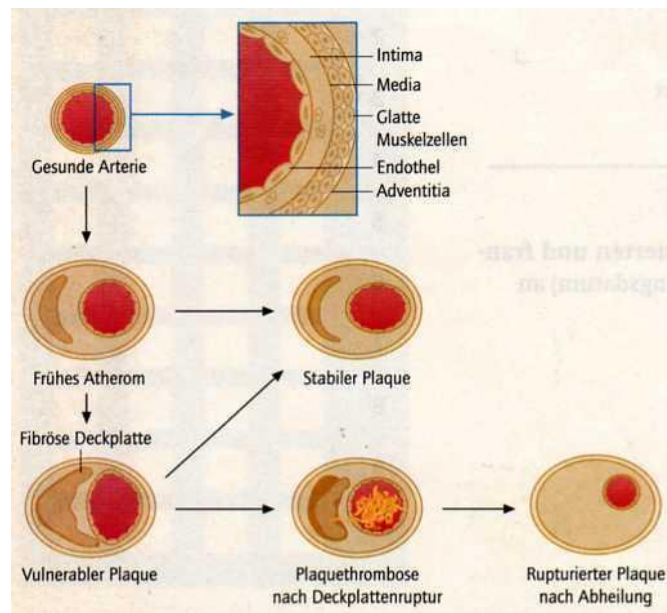


Abbildung 1: Entwicklung der atherosklerotischen Plaque (117)

Durch Einwanderung von Leukozyten (insbesondere Monozyten) in den subintimalen Raum kann sich das Frühstadium einer arteriosklerotischen Plaque (frühes Atherom, fatty streak) entwickeln, das durch einen hohen Anteil an lipidbeladenen Makrophagen, den Schaumzellen, charakterisiert ist. Eine komplette Rückbildung dieses Frühstadiums ist möglich, jedoch entwickelt sich häufig über Jahrzehnte die atherosklerotische Plaque zu einer bindegewebigen (fibrösen) oder komplizierten (vulnerablen) Plaque. Die fibröse atherosklerotische Plaque ist durch eine Deckplatte, welche Bindegewebe und glatte Muskelzellen beinhaltet, charakterisiert. Diese Deckplatte trennt den prokoagulatorischen, fett- und zellreichen Kern der Plaque vom Blutstrom. Sie trägt zur Stabilität der atherosklerotischen Läsion bei.

Bei der chronischen koronaren Herzkrankheit mit stabiler Angina pectoris führt die Lumeneinengung durch eine stabile Plaque zur Behinderung des Blutflusses mit Einschränkung der Koronarreserve und somit zu einer reversiblen Myokardischämie (117, 151).

Die vulnerable Plaque ist durch einen großen Lipidkern und eine dünne Deckplatte gekennzeichnet. Kommt es zu einem Einriss der Deckplatte, so wird das in der Plaque befindliche Material freigesetzt (Plaqueruptur), das stark gerinnungsfördernd und plättchenaktivierend wirkt (Aktivierung der primären Hämostase). Es bildet sich ein subokkludierender oder okkludierender Thrombus, der reich an Thrombozyten ist („weißer Thrombus“). Der Thrombus kann zum kompletten Gefäßverschluss führen, was in der Regel die Ursache für den STEMI darstellt (12, 90, 117). Jedoch kann auch bei einem NSTEMI neben flußverzögernden Stenosen, periphere Embolisationen einen Gefäßverschluß auslösen (z.B. RCX). Die Embolisation von thrombotischem Material in die peripheren Koronararterien ist weiterhin auch kennzeichnend für die instabile Angina pectoris. Erwähnenswert sei, dass als Folge der endogenen Fibrinolyse auch ein Wechselspiel zwischen Okklusion und partieller Wiedereröffnung des Gefäßes mit fluktuierendem klinischem Verlauf möglich ist (12, 151).

1.2.2 Klinik, Differenzialdiagnose und Diagnostik

Ein weites Spektrum von Symptomen charakterisiert das klinische Erscheinungsbild eines akuten Koronarsyndroms. Das Kardinalsymptom ist der plötzliche, aus der Ruhe oder der minimalen Belastung heraus auftretende Brustschmerz mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Unterkiefer, Schulter, Arme bzw. Oberbauch. Die Angina kann sich erstmals (de novo) oder als Akzeleration einer bisher stabilen Symptomatik präsentieren. Der diagnostische Anfangsverdacht wird verstärkt durch das Alter der Patienten (Männer 50. - 65. Lebensjahr, Frauen im Mittel 15 Jahre älter) und das Vorliegen klassischer Risikofaktoren (Rauchen, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus sowie positive Familienanamnese) sowie frühere Ereignisse (Myokardinfarkt, ACVB, PCI). Weitere wichtige Hinweise auf ein schweres akutes Koronarsyndrom sind bestehende vegetative Zeichen wie Blässe, Übelkeit, Erbrechen oder Kaltschweißigkeit. Auch Dyspnoe und Synkopen können vorkommen. Bei älteren Patienten, Frauen und Diabetikern können die Symptome

abgemildert und atypisch sein. Untypische Ausprägungen werden auch häufig bei jüngeren Menschen (25 - 40 Jahre) beobachtet.

Bei Patienten, die aufgrund der akuten thorakalen Schmerzsymptomatik unter dem Verdacht des akuten Koronarsyndroms behandelt werden, müssen auch andere Krankheitsbilder mit ähnlicher Symptomatik in Erwägung gezogen werden. Hierbei sollte zwischen lebensbedrohlichen und weniger ernsthaften Erkrankungen unterschieden werden. Zu den lebensbedrohlichen Erkrankungen zählen die akute Aortendissektion, die akute Lungenembolie, die Ösophagusruptur, der Pneumothorax und die Perikarditis. Geeignete diagnostische Methoden zur weiteren Differenzierung müssen ggf. veranlasst werden, sie dürfen jedoch nicht zu einer Zeitverzögerung einer dringlichen Revaskularisation führen. Neben diesen bedrohlichen Krankheitsbildern gibt es noch eine Reihe weiterer orthopädischer (z. B. Tietze-Syndrom), gastroenterologischer (z. B. Pankreatitis, Ulcus ventriculi), neurologischer, dermatologischer (Herpes zoster) oder psychiatrischer Erkrankungen (z. B. „Herzneurose“), die sich unter dem Leitsymptom Thoraxschmerz manifestieren (151).

Neben Anamnesenerhebung und begleitender klinischer Basisuntersuchung steht im Vordergrund der apparativen Diagnostik das Zwölf-Kanal-EKG, das so früh wie möglich abgeleitet werden sollte. Die prähospital EKG-Registrierung ist eine unabdingbare Forderung der Leitlinien an den Notarzt, da sie nicht nur differenzialdiagnostisch, sondern auch therapeutisch von wesentlicher Bedeutung ist. Das Zwölf-Kanal-EKG differenziert zwischen NSTEMI und STEMI, kennzeichnet Rhythmusstörungen und ist somit ein entscheidender Faktor sowohl für die Primärbehandlung durch den Notarzt als auch für die Behandlung im Krankenhaus (13, 20, 70, 71).

Der STEMI ist definiert durch eine mindestens 20 Minuten anhaltende Symptomatik mit persistierender ST-Streckenhebung von mindestens 0,1 mV in mindestens zwei Extremitäten- und/oder mindestens 0,2 mV in mindestens zwei zusammengehörigen Brustwandableitungen oder (vermutlich) neuer Linksschenkelblock. Horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkungen und gelegentlich passagere ST-Streckenhebungen beweisen das Vorliegen einer KHK, eignen sich jedoch nicht zur Unterscheidung zwischen dem Nicht-ST-Hebungsinfarkt und der instabilen Angina pectoris. Klinische Beschwerden ohne EKG-Veränderungen beweisen weder ein

akutes Koronarsyndrom noch schließen sie es aus. Klinisch verdächtige Patienten müssen daher grundsätzlich einige Stunden nachbeobachtet werden (1, 47, 70, 71). In Abbildung 2 sind die Diagnose und die Entitäten des akuten Koronarsyndroms dargestellt.

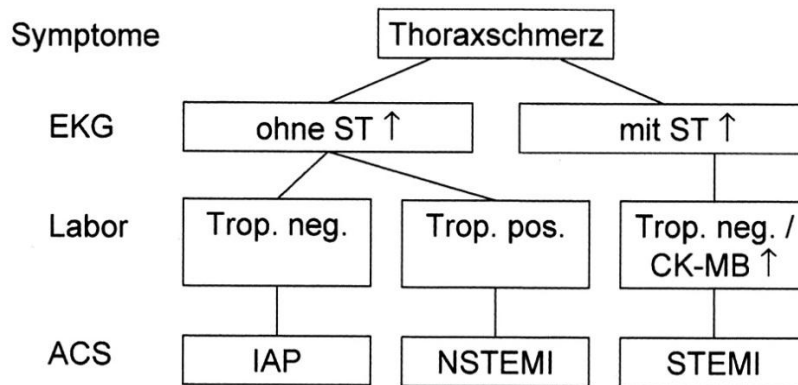


Abbildung 2: Diagnose und Entitäten des ACS (150)

In der Evaluierung des Patienten mit ACS ohne ST-Hebung sind biochemische Marker unverzichtbar. In der klinischen Routine stehen Marker der Zellnekrose für die Akutphase und Marker der Inflammation und für die langfristige Prognosebeurteilung zur Verfügung. Eine Bereicherung zur Prognosebeurteilung stellt die Entwicklung neurohumeraler Marker (natriuretische Peptide) dar.

Troponine sind die spezifischen Marker des myokardialen Zelluntergangs, wobei Troponin T und Troponin I gleichermaßen wichtig sind (2, 20, 30, 115). Sie sind spezifischer und zuverlässiger als die traditionellen Herzenzyme wie die Creatinkinase (CK) und ihr myokardiales Isoenzym (CK-MB), die bei Erhöhung prognostische Aussagekraft haben (116). Erhöhte Werte finden sich bei etwa einem Drittel der Patienten mit ACS ohne ST-Hebung. Die Troponinbestimmung hat die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktrisiko im 30 Tage Verlauf und ist heute als Standard in der Notfalldiagnostik zu fordern. Erhöhte Troponinwerte finden sich frühestens 3 - 4 Stunden nach dem Ischämieereignis. Das bedeutet, dass ein einzelner negativer Wert bei Aufnahme des Patienten nicht ausreicht. Eine zweite Messung sollte im Zeitfenster 6 - 12 Stunden nach der Aufnahme erfolgen.

Nach einem Infarkt kann das Troponin bis zu 3 Wochen erhöht bleiben. Deshalb ist die Bestimmung von Troponin bei Postinfarkt-Angina bzw. bei Verdacht eines Reinfarktes von eingeschränktem Nutzen. „Falsch“ positive Erhöhungen finden sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Ein Anstieg der Troponine ist auch bei anderen

Erkrankungen, die mit einer Myokardzellschädigung einhergehen, möglich: z. B. Myokarditis, Lungenembolie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Contusio cordis etc., aber auch bei einem Schlaganfall (59). Durch Senkung des Referenzwertes in den letzten Jahren steigt die Diagnose eines NSTEMI stetig an. In Abbildung 3 finden wir den Algorithmus bei akutem Koronarsyndrom mit entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

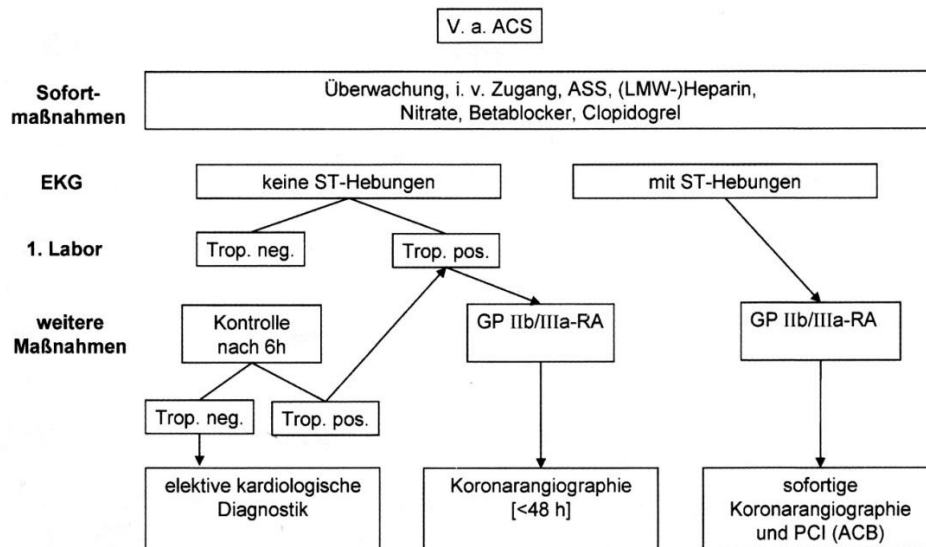


Abbildung 3: Algorithmus bei ACS (150)

Andere biochemische Marker spielen in der Akutdiagnostik keine Rolle, jedoch für die Langzeitprognose. Eine Erhöhung inflammatorischer Marker findet sich bei ca. 40% der Patienten mit ACS. Für die klinische Routine hat nur die Bestimmung von C-reaktivem Protein (CRP) eine gewisse Bedeutung (96, 115). Weitere Marker der Inflammation stellen Interleukin-6 und Myeloperoxidase dar. Biomarker der Zellaktivierung (z. B. sCD40L-zirkulierende CD-40-Liganden) und frühe Marker der Myokardschädigung (z. B. hFABP, IMA) sind Gegenstand zahlreicher Studien (10, 74). Als neurohumeraler Marker, der die myokardiale Funktion reflektiert, hat BNP (B-type natriuretic peptide) bzw. NT pro-BNP eine eigenständige prognostische Bedeutung (44, 81, 115).

Bildgebende diagnostische Verfahren wie die Echokardiographie spielen für die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms eine untergeordnete Rolle. Im Verlauf ist die Durchführung der Echokardiographie zur Bestimmung der systolischen Funktion des linken Ventrikels als prognostische Variable von großer Bedeutung (3, 4, 70, 71). Falls die Echokardiographie ohne Zeitverlust bezüglich der Koronarangiographie

möglich ist, stellt sie eine wertvolle Methode zu zusätzlichen diagnostischen (z. B. regionale Kinetikstörungen) und differentialdiagnostischen Informationen (Zeichen der Rechtsherzbelastung bei einer Lungenembolie, Komplikationen wie ischämische Klappeninsuffizienz, Perikarderguss bzw. Perikardtamponade und ein Ventrikelseptumdefekt) dar.

1.2.3 Entwicklung und aktueller Stand der invasiven Koronarangiographie

Die invasive selektive Koronarangiographie ist als klinische Methode rund 40 Jahre alt. In der Literatur der 40er Jahre finden sich erste, aber nur wenige Berichte zur angiographischen Darstellung der Koronarien. Erwähnenswert wären Radner (1945) mit einem Ansatz der transsternalen Aortographie mit unzureichenden Informationen. 1949 geriet Jonssön und Broden ein Katheter durch Zufall in die rechte Koronararterie mit dem Resultat eines guten Koronarogramms. Aufgrund hoher Komplikationsraten wurde die selektive Sondierung der Koronarien jedoch prinzipiell vermieden.

In den 1950er Jahren wurde die Koronarangiographie aufgrund der zunehmenden Bedeutung der Röntgendokumentation der koronaren Herzkrankheit sowie des Bedarfes der Herzchirurgie, für die sich ab dieser Zeit mit der Herz-Lungen-Maschine neue Möglichkeiten ergab, systematischer betrieben.

Im Jahr 1958 widerfuhr es auch Sones, dass sich bei einer Untersuchung die Katheterspitze vom Aortenbulbus unbeabsichtigt und unbemerkt in eine Koronararterie verlagerte. Die Sones-Methode wurde schnell und an vielen Stellen aufgegriffen, u. a. in den USA von Judkins und Amplatz, in Europa von Lichtlen. Prof. Bachmann aus Erlangen förderte intensiv diese Methode. Die ersten Koronar-Kinofilme mit einem neuen Bildverstärker kamen aus der Erlanger Anlage und wurden am 27. Januar 1972 auf dem Angiosymposium (vom Shadyside Hospital in Pittsburgh ausgerichtet) in Las Vegas gezeigt.

Ein neuer Entwicklungsabschnitt für die klassische Röntgenbildgebung begann 1980 mit Entwicklung der digitalen Röntgenbilder. Der entscheidende Vorteil der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) war die sofortige Verfügbarkeit des Subtraktionsbildes gleich nach der Injektion.

Der wesentlichste Fortschritt der digitalen Bildtechnik für die Koronarangiographie ergab sich um 1995, als schnelle Speicher mit hoher Kapazität, schnelle Prozessoren und zugehörige Prozeduren handhabbare Bildarchivsysteme möglich machten.

Entscheidend ist für die Koronarangiographie, dass ihr mit der Entwicklung der interventionellen Kardiologie seit den ersten Ballondilatationen durch Andreas Grüntzig im September 1977 neue und in Bezug auf die Bildqualität weitere anspruchsvolle Aufgaben zugewachsen sind. Die technischen Fortschritte betreffen die Konstruktion sowie die Materialien der Führungskatheter und der Ballons. Ergänzende Methoden – Rotablation, Atherektomie, Laser, Ultraschall und insbesondere die Stentimplantation – wurden entwickelt und in die therapeutische Praxis eingeführt. Die Realzeit-Durchleuchtung mit ihrer hohen Bildqualität ist ein entscheidender Vorzug der koronarangiographischen Bildgebung bei ihrer Anwendung in der interventionellen Kardiologie.

Man kann ausgehen, dass die Koronarangiographie mit Röntgen wenigstens mittelfristig unverzichtbar bleiben wird (97).

1.2.4 Therapie des ACS

Bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms muss zwischen der unmittelbar nach Diagnosestellung einzuleitenden präklinischen Therapie und klinischen Therapie in einer entsprechenden Fachklinik bzw. Fachabteilung unterschieden werden (151).

1.2.4.1 Allgemeine präklinische Therapie

Im Vordergrund der präklinischen Behandlung stehen Allgemeinmaßnahmen wie das Anlegen eines intravenösen Zuganges zur Sicherung der Therapiemöglichkeiten auch bei lebensbedrohlichen Komplikationen sowie die Gabe von Sauerstoff (4 - 8 l/min) und eine bequeme Lagerung mit leicht angehobenem Oberkörper. Zudem ist eine kontinuierliche Monitorüberwachung notwendig. Von großer Bedeutung ist die Schmerztherapie auch hinsichtlich der Entlastung des ischämiegeschädigten Herzens. Gegebenfalls ist auch eine Sedierung erforderlich. Bei ausreichendem Blutdruck (>100 mmHg) kann Nitro als Kapsel oder Spray unter Blutdruckmessung auch wiederholt gegeben werden. Vorsicht geboten ist jedoch bei relativ niedrigem

Blutdruck und gleichzeitig auffälliger Bradykardie, ein eventueller Blutdruckabfall kann durch eine Frequenzsteigerung nicht kompensiert werden.

Bei Patienten mit deutlicher Tachykardie (>110 Schläge/Minute) kann die intravenöse Gabe eines Betablockers (z. B. Metoprolol 2,5 - 5 mg i.v.) hilfreich sein, wenn keine Schmerzen mehr bestehen und keine Herzinsuffizienzzeichen vorliegen. Bei Patienten mit anamnestischer Angabe eines Asthma bronchiale bzw. Blutdruckwerten unter 100 mmHg sollte kein Betablocker verabreicht werden. Bei Sinusbradykardie, Sinusarrhythmie oder AV-Block II. Grades Typ Wenckebach ist Atropin in der Regel in einer Dosis von 0,5 mg wirksam. Bei Vorliegen eines AV-Blockes II. Grades Typ Mobitz bzw. AV-Block III. Grades ist Atropin unwirksam (11, 12, 67, 70, 71, 151).

Falls hämodynamische Auswirkungen bestehen, kann versucht werden, die Herzfrequenz mit niedrigen Dosen von Suprarenin (2 - 50 µg/kg/min) zu steigern. Gegebenfalls ist auch unter Umständen die Verwendung eines externen Schrittmachers notwendig.

Da dem akuten Koronarsyndrom ein thrombotisches Geschehen zugrunde liegt, ist die antithrombotische Therapie von entscheidender Bedeutung. Standard ist heute die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS; mindestens 150 mg i.v., meistens wird 500 mg i.v. gegeben). Die Antikoagulation sollte mit einem Antithrombin erfolgen, routinemäßig mit Standardheparin 60 IE/kg Körpergewicht, maximal jedoch 5000 Einheiten (52, 70, 71, 111, 151). Es gibt Hinweise dafür, dass niedermolekulare Heparine (LMWH) auf Grund der vielen pharmakologischen und pharmakokinetischen Vorteile unfractioniertem Heparin (UFH) bei den Manifestationsformen des akuten Koronarsyndroms überlegen sind. Zwei Studien (ESSENCE und TIMI-11B) lieferten Daten zugunsten von LMWH (Enoxaparin) gegenüber unfractioniertem Heparin im Rahmen der Akuttherapie (7, 8, 50). Enoxaparin war unfractioniertem Heparin in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Tod/Myokardinfarkt/rezidivierende Angina pectoris überlegen. LMWH haben bedeutende praktische Vorteile wie eine einfache Verabreichung, eine einheitliche thrombinantagonisierende Wirkung und die fehlende Notwendigkeit einer Überwachung sowie ein Sicherheitsprofil, das dem UFH vergleichbar ist. Enoxaparin ist das einzige in Deutschland zugelassene LMWH bei akutem Koronarsyndrom. Es wird in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich s.c. appliziert (7, 8, 37, 50, 117).

1.2.4.2 Klinische Therapie des ACS

Die kausale Therapie des akuten Koronarsyndroms zielt auf den pathologischen Grundprozess ab. Das Ziel ist daher zum einen, ein weiteres Thrombuswachstum bzw. Embolisationen zu verhindern und eine schnellstmögliche, effiziente und dauerhafte Revaskularisation zu erreichen.

Insbesondere ist bei einem kompletten Verschluss die schnelle Wiedereröffnung von entscheidender Bedeutung. Nur in den ersten drei bis vier Stunden nach dem Verschluss, also dem Beginn der Symptome, können noch relevante Myokardanteile gerettet werden, was für die spätere Funktion des Ventrikels von entscheidender Bedeutung ist. Bei vorbestehenden Kollateralen verlängert sich diese Zeit (70, 71, 151).

1.2.4.2.1 Therapie des ST-Streckenhebungsinfarktes (STEMI)

Patienten mit ST-Hebungsinfarkt haben eine Letalität von 30 - 50% innerhalb der ersten 24 Stunden. Die Sterblichkeit hängt im Wesentlichen von der Infarktausdehnung, den Begleiterkrankungen und dem Zeitpunkt einer effektiven revaskularisierenden Therapie ab. Grundsätzlich stehen im klinischen Alltag zwei Möglichkeiten der Revaskularisation zur Verfügung: die systemische Thrombolyse und die primäre perkutane Katheterintervention (12). Bei Katheterintervention im akuten Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung wird die adjuvante Gabe von GP-IIb/IIIa-RA zur noch stärkeren Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen (29). Da sich die primäre PCI in zahlreichen Studien als überlegen erwiesen hat, wird sie heute als Therapie der ersten Wahl empfohlen, auch dann, wenn dies die Verlegung des Patienten in ein Zentrum mit Katheterbereitschaft erfordert. In den Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften sind jedoch definierte Zeitintervalle vorgeschrieben, die es einzuhalten gilt. Ist es absehbar, dass diese Zeitvorgaben nicht eingehalten werden können, sollte zunächst eine Thrombolysetherapie begonnen, der Patient jedoch so schnell wie möglich in ein Katheterzentrum verlegt werden (71, 149, 151). Die Zeitintervalle werden in Tabelle 1 und Abbildung 4 aufgeführt.

Tabelle 1: Zeitlimits für die empfohlenen Vorgehensweisen zur Reperfusion (nach den Leitlinien der DGK) (13)

Erstkontakt bis prästationäre Fibrinolyse („contact-to-needle“)	<30 Minuten
Einleitung der Fibrinolyse stationär („door-to-needle“)	<30 Minuten
Maximal tolerabler Zeitverlust PCI versus Lyse	90 Minuten
Erstkontakt bis PCI („contact-to-balloon“)	<120 Minuten
Einleitung der primären PCI („door-to-balloon“)	
• mit Ankündigung	<30 Minuten
• ohne Ankündigung	<60 Minuten

Symptombdauer < 3 Stunden und Katheterlabor direkt erreichbar: Strategie offen	
Fibrinolyse-Strategie bevorzugt <ul style="list-style-type: none"> • früher Kontakt (< 3 Stunden) und verzögerte PCI: contact-to-balloon > 90 Minuten Start Lyse – Balloninflation > 60 Minuten • PCI nicht möglich (Katheterlabor besetzt; kein erfahrenes Zentrum) 	PCI-Strategie bevorzugt <ul style="list-style-type: none"> • erfahrenes Team verfügbar contact-to-balloon < 90 Minuten Start Lyse – Balloninflation < 60 Minuten • Hochrisiko <ul style="list-style-type: none"> - Schock - Killip-Klasse > 3 • Kontraindikation für Lyse • später Kontakt (> 3 Stunden) • zweifelhafte STEMI-Diagnose

Abbildung 4: Zeitfenster zur Reperfusionstherapie bei STEMI nach den ACC/AHA-Guidelines (75)

Eine Metaanalyse aus 6 Studien mit 6434 Patienten dokumentierte eine 17%ige Senkung der Sterblichkeit bei den Patienten, die eine prähospital Lysetherapie erhielten, verglichen mit einem Lysebeginn im Krankenhaus. Der durchschnittliche Zeitgewinn durch eine prähospital Lyse betrug 60 min, das Ergebnis war unabhängig von der Erfahrung des Behandlers (152). Die Möglichkeit einer prähospitalen sofortigen Lyse sollte unbedingt dann genutzt werden, wenn eine Akutintervention nicht in adäquater Zeit (innerhalb von 90 min) in einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden kann, was in Deutschland jedoch nur noch selten der Fall ist. Anwender der fibrinolytischen Therapie müssen die Risiken und Kontraindikationen kennen. Der eindeutige Vorteil der Thrombolysetherapie liegt in der ubiquitären Verfügbarkeit und einfachen Durchführung (siehe Tabelle 2 und 3) (75).

Tabelle 2: Thrombolyse beim ST-Hebungsinfarkt (75)

Thrombolytikum	Dosis	Applikation	Begleitmedikation
Streptokinase	1,5 Mio IU, 30-60 Minuten	Infusion	Heparin-gabe nach zwölf Stunden beginnen
Alteplase	15 mg 0,75 mg/kgKG; 30 Minuten 0,5 mg/kgKG; 60 Minuten Maximaldosis 100 mg	Bolus Infusion Infusion	60 U/kgKG-Bolus, dann Heparin parallel i.v. aPTT 50-70 Sekunden für 2 Tage
Retepase	2x10 U, 30 Minuten Abstand	Doppelbolus	60 U/kgKG-Bolus, dann Heparin parallel i.v. aPTT 50-70 Sekunden für 2 Tage
Tenecteplase	30 mg bei <60 kg KG 40 mg bei 70-80 kg KG 35 mg bei 60-70 kg KG 45 mg bei 80-90 kg KG 50 mg bei >90 kg KG	Bolus	60 U/kgKG Bolus, dann Heparin parallel i.v. aPTT 50-70 Sekunden für 2 Tage

Die Kontraindikationen zur systemischen Lyse sind umfangreich und in Tabelle 3 dargestellt (75).

Tabelle 3: Kontraindikationen zur Thrombolyse (75)

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
• Schlaganfall binnen der letzten sechs Monate	• transitorische ischämische Attacke binnen sechs Monaten
• relevantes Trauma binnen drei Wochen	• frische Gefäßpunktion (nicht komprimierbar)
• große Operation binnen drei Wochen	• traumatische Reanimation
• Kopfverletzung binnen drei Wochen	• therapierefraktäre Hypertonie >180 mmHg
• Magen-Darm-Blutung binnen vier Wochen	• Ulkusleiden
• Blutungsdiathese	• aktive Endokarditis
• Aortendissektion	• Schwangerschaft
• Tumorerkrankung	• fortgeschrittene Lebererkrankung
• Erkrankung des zentralen Nervensystems	

Je nach individueller Situation des Infarktpatienten und seinem individuellem Blutungsrisiko muss unter Abwägen von Nutzen und Risiko über die Thrombolyse entschieden werden. Nachteile des Verfahrens sind ihre insbesondere beim späten Einsatz begrenzte Wirksamkeit und das bestehende Risiko eines erneuten Gefäßverschlusses in den ersten Tagen nach Therapie, welches jedoch durch Clopidogrel reduziert werden kann (12).

Zu Beginn der 90iger Jahre wurde der Erfolg einer primären PCI im akuten Myokardinfarkt vergleichend zu unterschiedlichen Thrombolyseverfahren (Streptokinase, rt-PA) in mehreren prospektiven Studien untersucht (84). Diese Studien wurden in Metaanalysen vergleichend gewertet. Der mittlere Erfolg

hinsichtlich einer Wiedereröffnungsrate der Infarktarterie betrug in diesen Studien unter den technischen Bedingungen der 1990er Jahre bis zu 90%, während in dem hochselektierten Niedrigrisiko-Kollektiv der Lysestudien eine Erfolgsquote von bis zu 70% angegeben wurde. In der Folge brachten weitere Untersuchungen mit verbesserter Begleitmedikation und vor allem unter Einsatz koronarer Stents positive Ergebnisse zugunsten der interventionellen Behandlung. Die günstigen Resultate der interventionellen Behandlung beruhen vor allem auf einer Reduktion der Re-Infarkthäufigkeit, einer Verminderung der Blutungskomplikationen sowie auf einer Reduktion der akuten Infarktsterblichkeit (siehe Tabelle 4) (75).

Tabelle 4: STEMI-Therapien im Vergleich (nach Keeley et. al., Lancet 2003) (75)

	Katheterintervention	Thrombolyse	p-Wert
Tod	5,0 %	7,0 %	0,0002
Re-Infarkt	3,0 %	7,0%	<0,0001
Schlaganfall	1,0 %	2,0 %	0,0004
Kombinierter Endpunkt	8,0 %	14,0 %	<0,0001

Das Zeitintervall vom Beginn der Symptome bis zur Reperfusionstherapie ist für die PCI und die Lyse gleichermaßen eine kritische Größe. Insbesondere bei älteren Patienten sind Diabetes, vorausgegangene Angina pectoris, weibliches Geschlecht und niedriger sozialer Status Faktoren, die in bis zu einem Viertel der Patienten zu einer zeitlichen Verzögerung (>6h) führen (57). Netzwerke wurden gegründet, um möglichst vielen/allen Patienten eine optimale Reperfusionstherapie in leitliniengerechten Zeitintervallen anbieten zu können (z.B. DANAMI-2, PRAGUE-2) (75). Die bislang vorgelegten randomisierten Studien zum Transfer von STEMI-Patienten belegen anhand der Behandlungsergebnisse von 3750 Patienten den Vorteil des Transfers zur Intervention im Vergleich zur Lyse vor Ort mit sinkender 30-Tage-Mortalität (siehe Abbildung 5) (75).

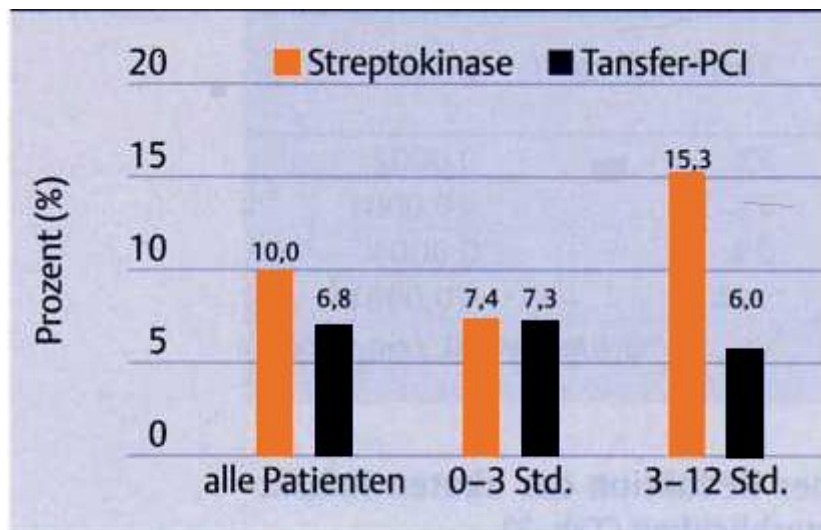


Abbildung 5: 30-Tage-Mortalität in PRAGUE-2 (75)

Die unmittelbare Durchführung einer PCI nach vorausgegangener erfolgloser Thrombolyse mit persistierender Angina pectoris wird als „Rescue-PCI“ bezeichnet. Davon zu unterscheiden ist die routinemäßige PCI nach durchgeführter Lyse (erfolgreich oder nicht) ohne persistierende Angina pectoris. Die routinemäßige Gabe von Fibrinolytika vor geplanter PCI (und Verlegung des Patienten) wird als sogenannte „facilitated PCI“ bezeichnet und war Gegenstand mehrerer Studien. Die Ergebnisse der ASSENT-4-Studie und der FINESSE-Studie zeigten keinen Vorteil. Die ASSENT-4-Studie wurde wegen erhöhter Sterblichkeit in der „facilitated PCI“ im Vergleich zur alleinigen PCI vorzeitig abgebrochen (29).

Der primäre prozedurale Erfolg der Stentimplantation wurde im Vergleich zur alleinigen PTCA in der Therapie des akuten Myokardinfarktes verglichen. In einer Metaanalyse von 544 Patienten zeigte sich eine prozedurale Erfolgsrate von 98%. Die Häufigkeit der einzelnen Endpunkte nach 3 Monaten war ebenfalls beeindruckend niedrig: kardiovaskulärer Tod (0,9%), Reinfarkt (1,3%), notwendige Re-PCI (2,1%) oder Bypassoperation (1,8%). In einer monozentrischen und einer multizentrischen Studie (Primary-Angioplasty-in-Myocardial Infarction Stent Study Group) wurden prospektiv die Stentimplantation mit der alleinigen PTCA zur Therapie des akuten Myokardinfarktes verglichen. Ferner wurden im FRESCO-Trial Infarktpatienten mit und ohne Stentimplantation nach vorausgegangener Angioplastie untersucht. Es stellte sich in allen Studien eine Überlegenheit der Stent-Gruppe im Gegensatz zur PCI-Gruppe dar.

Zwei Effekte scheinen für den Nutzen der Stents verantwortlich zu sein:

1. In den ersten Tagen nach PCI treten in der Stent-Gruppe weniger Verschlüsse auf.
2. In Analogie zu elektiven Stenting ist die Rate der Restenosen nach 6 Monaten durch den initial höheren Lumengewinn deutlich gesenkt.

Damit reduziert sich die Anzahl der notwendigen erneuten Revaskularisierungen im Zielgefäß („target vessel revascularization“, TVR), klinisch werden kardiovaskuläre Ereignisse gesenkt (12, 84). In Deutschland wurden 2005 270.964 und 2006 291.050 perkutane koronare Interventionen (PCI) in 413 bzw. 422 Zentren durchgeführt, 2009 lag die Zahl bei 300.000. Die Zahl der PCI nahm 2005 9%, 2006 7,4 % und 2009 nur noch 3,14% zu. Bei etwa 85 % der PCI wurden Stents implantiert (29).

Eine absolute Indikation zur Intervention besteht bei Patienten mit Zeichen der schweren Linksherzinsuffizienz und insbesondere des bereits manifesten kardiogenen Schocks, daneben natürlich bei Patienten mit strengen Kontraindikationen für die Thrombolyse (29, 45). Wird ein Patient mit ST-Elevationsinfarkt in einem Krankenhaus ohne Möglichkeit zur perkutanen Koronarintervention aufgenommen und ist es binnen 90 Minuten möglich, nach einem sicheren Transfer in ein erfahrenes interventionelles Zentrum eine Intervention durchzuführen, so profitieren die transferierten Patienten von dieser Vorgehensweise. In Abbildung 6 wird der Vergleich der Primärdilatation mit der Thrombolyse bei Patienten dargestellt, die zur Primärdilatation verlegt wurden, dargestellt (157). Diese Analyse bestätigt eindeutig eine Überlegenheit der Primärdilatation gegenüber der Thrombolyse mit einer Reduktion der Mortalität um 2% und relativ ca. 30%. Des Weiteren kommt es zu einer Reduktion der Zahl von nicht-tödlichen Reinfarkten, einer Halbierung der Schlaganfälle und dem Verschwinden der cerebralen Blutungen im speziellen Untersuchungsgut.

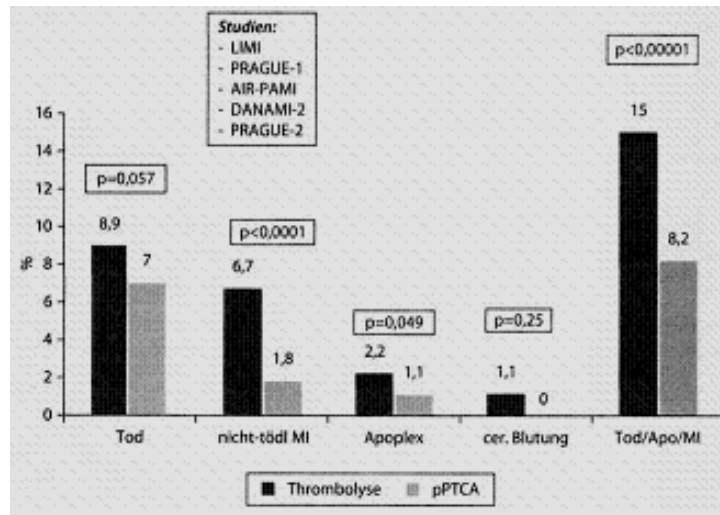


Abbildung 6: Vergleich der Verlegung zur Primärdilatation mit der Thrombolys vor Ort, wenn Patienten an Krankenhäusern ohne Möglichkeit zur perkutanen Koronarintervention aufgenommen werden (157)

1.2.4.2.2 Therapie des Nicht-ST-Streckenhebungsinfarktes (NSTEMI)

Bei der Therapie der akuten Koronarsyndrome ohne ST-Hebungen sollte die Entscheidung zur invasiven Diagnostik und interventionellen Therapie risikoangepasst erfolgen. Die NSTEMI-ACS-Patienten haben im Verlauf eines Jahres eine ähnliche Letalität wie Patienten mit STEMI. In den 1990er Jahren zeigten zunächst randomisierte Studien (VANQUISH, TIMI-IIIb), dass im Vergleich zur abwartenden konservativen Therapie die frühzeitige interventionelle Behandlung nicht vom Vorteil war (24, 70). Im weiteren Verlauf ließ sich jedoch durch eine optimierte pharmakologische Primärbehandlung und auch durch den vermehrten Einsatz koronarer Stents im Rahmen der interventionellen Behandlung belegen, dass eine frühinvasive Behandlungsstrategie der primär konservativen Behandlungsform überlegen ist (TACTICS-TIMI-18-; FRISC II-; RITA-Studie) (32, 54, 55, 135). Subgruppenanalysen dieser Studien haben herausgearbeitet, dass insbesondere Hochrisikopatienten von einer frühzeitigen Therapie profitieren. Eine Risikostratifizierung des NSTEMI anhand von Merkmalen ist notwendig. Hierfür gibt es klar definierte Kriterien, die in den Leitlinien der deutschen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie (20, 29, 70) festgeschrieben sind. Wir unterscheiden bei Patienten das akute ACS ohne ST-Hebung mit:

1. Indikation zur sofortigen Abklärung (hohes Risiko)
 - therapierefraktäre Angina pectoris mit/ohne ST-Senkung ($\geq 2\text{mm}$) oder tief negativen T-Wellen
 - Zeichen akuter Herzinsuffizienz oder Schock
 - schwere Rhythmusstörungen (Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien)
2. Indikation zur frühen invasiven Strategie <72 h (mittleres Risiko)
 - Troponin erhöht
 - dynamische ST- oder T-Veränderungen (symptomatisch oder stumm)
 - Diabetes mellitus
 - Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$)
 - eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF $< 40\%$)
 - frühe Postinfarktangina
 - PCI innerhalb von 6 Monaten
 - frühere Bypassoperationen
 - hoher Risikoscore
3. Indikation zur allgemeinen Diagnostik (geringes Risiko)
 - keine Nekrose
 - hämodynamische Stabilität

Bei Hochrisikopatienten besteht die Indikation zu einer aggressiven therapeutischen Strategie, die die Gabe eines GP-IIb/IIIa-RA, die unmittelbare Gabe von Clopidogrel und die frühe invasive Diagnostik mit entsprechender Revaskularisation beinhaltet (106). Die Gabe von GP-IIb/IIIa-RA im akuten Koronarsyndrom hat sich bei Patienten, die einer Koronarintervention zugeführt wurden, als hochwirksam erwiesen, um ischämische Ereignisse zu verhindern. Drei Substanzen (Abciximab, Eptifibatide und Tirofiban) sind zurzeit im klinischen Gebrauch (103, 105).

Diese Form der Therapie hat sich in der Mehrzahl der Studien im Vergleich zu anderen Therapiestrategien als überlegen erwiesen (26, 32, 149). Erwähnenswert sei, dass es sowohl Studien gibt, die eine konservative Therapie mit invasiver Diagnostik nur bei anhaltender Klinik und Ischämienachweis nahe legen (154), als auch Studien, die einen Vorteil einer noch aggressiveren Therapie mit invasiver Diagnostik innerhalb der ersten 6 Stunden aufzeigen. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt für

eine standardmäßige invasive Abklärung innerhalb von 6 h noch keine ausreichende Evidenz vor (29, 155).

1.2.5 Medikamentöse Akuttherapie unter Berücksichtigung von Empfehlungsstärke und Evidenzgrad

Nachfolgend werden die medikamentösen Maßnahmen zur Akutbehandlung des akuten Koronarsyndroms zusammengefasst dargestellt. Dabei wird auf die Empfehlungsklassen und die Evidenzebenen der European Society of Cardiology (ESC) hingewiesen. Die Empfehlungen sind an den Gegebenheiten der klinischen Praxis orientiert. Der primäre Endpunkt soll das klinische Ergebnis des Patienten verbessern (20, 70, 71, 88). Die Empfehlungsklassen der ESC sowie die Evidenzebenen sind in Tabellen 5 und 6 (88) aufgeführt.

Tabelle 5: Empfehlungsklassen der ESC-Leitlinien (88)

Klasse I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinstimmung, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme vorteilhaft, nützlich und effektiv ist
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz und/oder divergierende Meinungen über die Nützlichkeit oder Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme a) Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme b) Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
Klasse III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinstimmung, dass eine Therapieform oder eine Diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist

Tabelle 6: Evidenzebenen der ESC-Leitlinien (88)

Evidenzebene A	Daten stammen aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen
Evidenzebene B	Daten stammen aus einer einzelnen randomisierten klinischen Studie oder einer nicht-randomisierten Studie
Evidenzebene C	Konsensus unter Experten und/oder kleine Studien, retrospektive Studien, Registraturen

In Tabelle 7 sind die Medikamente und Dosierungen beim akuten Koronarsyndrom zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 7: Medikamente und Dosierungen beim akuten Koronarsyndrom (151)

Medikament	Akuttherapie	Dauertherapie
Analgetika		
Morphiumsulfat (MSI®)	5–20 mg 1:10 mit NaCl verdünnt	
Antianginöse Substanzen		
Nitrate	Nitrospray 0,8 mg (2 Hübe)	1–2-mal 20–60 mg tägl. unretardiert
	Dauerinfusion 1–5 mg/h i.v.	1-mal 60–120 mg tägl. retardiert
Betablocker	Metoprolol 5 mg i.v.	Metoprolol 2-mal 50–100 mg tägl.
		Bisoprolol 1-mal 2,5–10 mg tägl.
Antikoagulation		
Unfraktioniertes Heparin (UFH)	5000 IE (70 IE/kg KG) Bolus i.v. Dauerinfusion 1000 IE/h i.v. aPTT 1,5–2,5fach (50–80 s)	
Niedermolekulares Heparin (LMWH, z. B. Clexane®)	Enoxaparin 1 mg/kg KG s.c. 2-mal tgl.	
Antithrombozytäre Substanzen		
Acetylsalicylsäure (ASS)	Aspisol® 500 mg i.v. Bolus	ASS 1-mal 100 mg tägl. lebenslang
Clopidogrel (Plavix®, Iscover®)	„loading dose“ 300 mg (4 Tabletten) oder 600 mg (8 Tabletten)	1-mal 75 mg tägl. für 9–12 Monate
Abciximab (ReoPro®)	0,25 mg/kg KG i.v. Bolus 0,125 µg/kg KG/min Dauerinfusion	
Tirofiban (Aggrastat®)	10 µg/kg KG i.v. Bolus 0,15 µg/kg KG/min Dauerinfusion	
Eptifibatide (Integrilin®)	180 µg/kg KG/min i.v. Bolus 2 µg/kg KG/min Dauerinfusion	

Antianginöse Therapie

Bei ca. 80% der Patienten kann eine deutliche Reduktion der Beschwerden erreicht werden, was auch diagnostisch zur Abgrenzung eines Myokardinfarktes genutzt werden kann. Zur Verfügung stehen Nitrate, Betablocker und ggf. Calciumantagonisten (15, 70, 71).

Nitrate

Der wesentliche therapeutische Nutzen besteht in einer venodilatativen Wirkung, wodurch die myokardiale Vorlast und das enddiastolische Volumen des linken Ventrikels abnehmen, was wiederum den myokardialen Sauerstoffverbrauch senkt. Bei einem niedrigem Blutdruck (unter 90 mmHg systolisch) ist Vorsicht geboten. Die Wirkungszeit beträgt ungefähr 20 min und sollte mit intravenösen Verabreichungsformen unter Berücksichtigung der Toleranzentwicklung fortgeführt werden (Empfehlung I-C) (15, 70, 71).

Betablocker

Betablocker hemmen kompetitiv die Wirkungen zirkulierender Katecholamine. Mit wesentlicher Wirkung auf die Beta-1-Rezeptoren kommt es zu einer Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Von Nutzen ist der Einsatz bei Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten und Tachykardie. Das therapeutische Ziel ist das Erreichen einer Herzfrequenz von 50 - 60/min (Empfehlung I-B) (15, 67, 70, 71).

Calciumantagonisten

Wir unterscheiden bei dieser Stoffgruppe zwischen Dihydropyridinen (z.B. Nifedipin) und Nicht-Dihydropyridinen (z.B. Diltiazem, Verapamil). Es erwiesen sich Diltiazem und Verapamil beim akuten Infarkt ohne ST-Hebung (NSTEMI) als protektiv und können deshalb eingesetzt werden, wenn Betablocker wegen einer schweren obstruktiven pulmonalen Erkrankung kontraindiziert sind oder wenn der Verdacht auf eine koronarspastische Komponente besteht (Empfehlung IIa-B/C) (15, 25, 61).

Gerinnungshemmende Therapie

Intrakoronare Thrombosen haben bei dem akuten Koronarsyndrom eine entscheidende Rolle. Die folgenden Medikamente können eine Thrombusbildung reduzieren und die Auflösung fördern:

- Medikamente, die Thrombin hemmen: direkt (Hirudin, Bivalirudin) oder indirekt (unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin; Fondaparinux- Anti-Faktor Xa-Aktivität)
- Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure - ASS, Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, GP-IIb/IIIa-RA)
- fibrinolytische Substanzen.

Direkte Thrombinantagonisten

In den Studien GUSTO IIb und OASIS-2-Studien, die sich mit dem Vergleich von direkten Thrombinantagonisten (Hirudin) und unfraktioniertem Heparin befassten, konnte ein früher Nutzen (Risikosenkung für kardiovaskulären Tod) in der GUSTO IIb-Studie beobachtet werden (24 h und 7 Tage), der nach 30 Tagen nicht mehr signifikant ausfiel. Eine kombinierte Auswertung der OASIS-1-Pilotstudien sowie von OASIS-2 und GUSTO IIb zeigte eine relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Todesfälle oder Myokardinfarkte von 22% nach 72 h, 17% nach 7 Tagen und 10%

nach 35 Tagen auf (20). Diese kombinierte Analyse war zu den Zeitpunkten 72 h und 7 Tagen statistisch signifikant sowie nach 35 Tagen grenzwertig signifikant ($p=0,057$). In der GUSTO-IIb-Studie war die Gabe von Hirudin mit einer signifikanten Erhöhung der Blutungsrate im Vergleich zu UFH assoziiert. Diese Substanz ist beim akuten Koronarsyndrom nur bei Vorliegen einer HIT II (Heparininduzierte Thrombozytopenie) einzusetzen (Empfehlung I-C) (20, 117).

Der direkte Thrombinhemmer Bivalirudin ist ein synthetisch hergestellter Wirkstoff, der eine Weiterentwicklung von Hirudin darstellt. Vorteile von Bivalirudin sind seine reversible Bindung an Thrombin im Gegensatz zur irreversiblen Bindung von Hirudin sowie seine Fähigkeit, auch fibringebundenes Thrombin zu inaktivieren. Die Halbwertszeit ist dadurch kürzer, was zu einer besseren Steuerbarkeit führt. Die Halbwertszeit steigt mit Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine Kontrolle der Gerinnungswerte ist unter Bivalirudin im Gegensatz zu Hirudin nicht notwendig, jedoch besteht in der Messung der ACT („activated clotted time“) die Möglichkeit, während der Durchführung einer PCI die Wirksamkeit von Bivalirudin zu prüfen.

Bivalirudin ist als hauptsächliche Indikation effektiv zur Antikoagulation einer PCI einzusetzen. In der ACUITY-Studie konnte gezeigt werden, dass bei 13919 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und mittlerem bis hohem Risiko die alleinige Gabe von Bivalirudin mit ähnlichen Ischämieraten und signifikant niedrigen Blutungsraten verbunden war. Im Detail war Bivalirudin in Kombination mit einem GP-IIb/IIIa-RA im Vergleich der 30-Tages-Raten für einen kombinierten Endpunkt, schwere Blutungen und dem Endpunkt des rein klinischen Verlaufes nicht unterlegen. Die alleinige Gabe von Bivalirudin war jedoch im Vergleich der Kombination von Heparin mit einem GP-IIb/IIIa-RA mit einer nicht unterlegenen Rate für den zusammengesetzten Ischämie-Endpunkt und mit signifikant verringerten Raten schwerer Blutungen und einer reduzierten Häufigkeit des klinischen Endpunktes (ischämische Ereignisse) verbunden. Diese Aussage konnte in der HORIZONS-AMI-Studie bei etwa 3600 Patienten bestätigt werden (117,105). Nach den ESC/EACTS Guidelines kann Bivalirudin zur Antikoagulation beim NSTEMI (insbesondere bei Patienten mit hohem und mittlerem Risiko) und beim STEMI mit Empfehlung I-B eingesetzt werden (159).

Indirekte Thrombinantagonisten

Die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) zusätzlich zur Therapie mit Acetylsalicylsäure hat in mehreren kleineren Studien zu unterschiedlichen

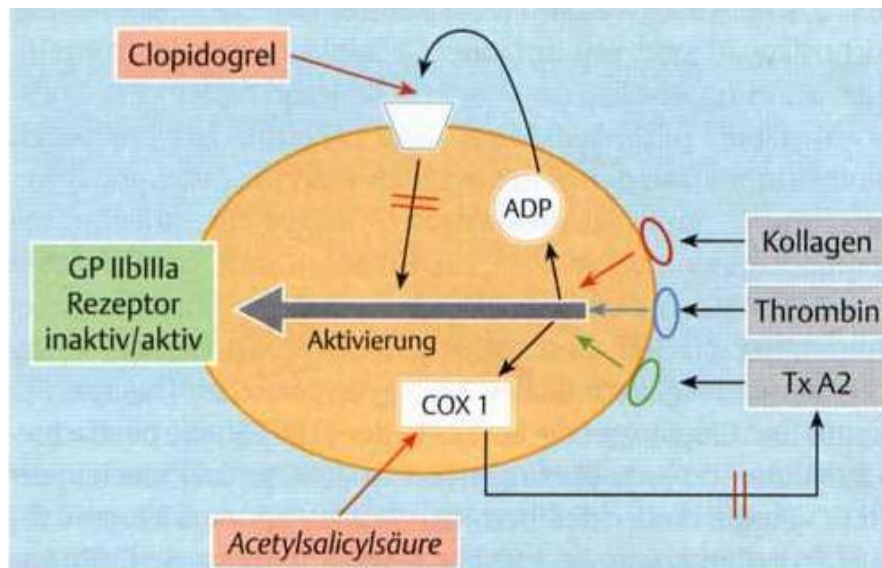
Ergebnissen geführt. Die Metaanalyse dieser Studien zeigt jedoch eine Verbesserung der Prognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (108). Im Allgemeinen werden im Notarztwagen 5000 I.E. UFH intravenös als Bolus gegeben. Es folgt eine kontinuierliche Infusion mit 1000 I.E. Heparin pro Stunde. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bei therapeutischer Antikoagulation mit UFH ist auf das 1,5- bis 2,5fache des Ausgangswertes anzuheben, der therapeutische Bereich wird mit 50 - 70 Sekunden angegeben und sollte nach 6 Stunden erstmals kontrolliert werden (Empfehlung I-B/C).

Nachteile des unfraktionierten Heparins sind der variable antithrombotische Effekt aufgrund starker Plasmaproteinbindung, die fehlende Hemmung von thrombusgebundenem Thrombin, die heparininduzierte Thrombozytenaktivierung sowie die Hemmbarkeit durch Plättchenfaktor 4. Während unfraktioniertes Heparin Faktor Xa und Thrombin gleichermaßen hemmt, inhibieren niedermolekulare Heparine überwiegend Faktor Xa und sind damit pharmakologisch vorteilhafter (20, 70, 71).

In den aktuellen Empfehlungen sowohl der amerikanischen als auch der europäischen kardiologischen Gesellschaft wird die Therapie mit UFH empfohlen und LMWH als mindestens gleichwertige Alternative akzeptiert (Empfehlung IIa-B) (15, 70, 71, 151).

Fondaparinux (Arixtra) als Pentasaccharid entspricht der kleinsten wirksamen Einheit der Heparine und hat spezifische Anti-Faktor-Xa Aktivität. Als relativ kleines Molekül hat Fondaparinux eine geringe Plasmaproteinbindung und daher einen gut vorhersehbaren Antikoagulationseffekt ohne Notwendigkeit der Therapieüberwachung. In der OASIS-5-Studie wurde Fondaparinux bei über 20000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung mit Enoxaparin verglichen (105). Bei den 6200 Patienten, die eine PCI erhielten, kam es in beiden Gruppen zu einer vergleichbaren Rate ischämischer Ereignisse. Da jedoch die Blutungsrate reduziert war, ergab sich ein klinischer Vorteil für Fondaparinux. Für die Indikation STEMI wurde dieses Medikament in der Studie OASIS-6 untersucht und zeigte eine signifikante Reduktion von Mortalität und Reinfarkten innerhalb von 30 Tagen, ohne dass das Risiko für Blutungen und Schlaganfälle anstieg. Nach aktuellen Leitlinien (ESC/EACTS) kann Fondaparinux beim NSTEMI (mittleres/niedriges Risiko) mit einer Empfehlung I-B zur Antikoagulation eingesetzt werden (159).

Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, dass durch die Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) das kardiale Risiko auf etwa die Hälfte gesenkt werden kann (70, 71). Seit dieser Zeit ist ASS die Grundlage der antithrombotischen Therapie des akuten Koronarsyndroms. Zwischenzeitlich ist die antithrombozytäre Therapie um einige Substanzgruppen erweitert worden (84), die die verschiedenen Mechanismen der Aktivierung der Thrombozyten blockieren können. Der wichtigste Aktivator der Thrombozyten ist neben Thrombin, Kollagen und Thromboxan (TXA₂) das Adenosindiphosphat (ADP). Die Aktivierungswege sind in Abbildung 7 (120) aufgeführt.



Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin)

25

sollte ASS mit oder ohne Durchführung einer PCI gegeben werden (Empfehlung I-A). ASS sollte bei STEMI-Patienten so schnell wie möglich nach Diagnosestellung gegeben werden (Empfehlung I-A). Neben dem frühen Nutzen bewirkt ein Fortsetzen der Therapie mit ASS einen langfristigen Vorteil. Es gibt jedoch einige Kontraindikationen wie ein aktives Ulcus (gastrointestinal), lokale Blutungen oder eine hämorrhagische Diathese. Allergien sind selten (84).

ADP-Rezeptor-Antagonisten

Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel); Ticagrelor

Ticlopidin, Clopidogrel und Prasugrel sind Inhibitoren von ADP und bewirken eine Thrombozytenaggregationshemmung. Ticlopidin wurde in einer einzelnen Studie untersucht (14), allerdings sind Unverträglichkeitsreaktionen wie gastrointestinale Störungen und allergische Reaktionen unter dieser Substanz relativ häufig. Darüber hinaus kann es zu Neutro- und Thrombopenien kommen. Ticlopidin wurde durch Clopidogrel abgelöst.

Ein Wirkungseintritt von Clopidogrel kann nach ca. 6 Stunden durch Gabe von 300 mg bzw. und nach ca. 3 Stunden durch 600 mg erreicht werden (Empfehlung I-B/C) (15, 17, 20, 70, 71, 159). Durch die Vorbehandlung mit Clopidogrel kann bei einer Katheterintervention die Komplikationsrate reduziert werden. Die Erhaltungsdosis liegt bei 75 mg/d.

In der CURE-Studie erwies sich die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung als der alleinigen ASS-Therapie überlegen (156). Eine Erhaltungstherapie von ASS plus Clopidogrel sollte bei diesen Patienten über 9 bis 12 Monate fortgesetzt werden (Empfehlung I-A).

Auch bei STEMI-Patienten ergaben Studienergebnisse eine Überlegenheit von Clopidogrel plus ASS im Vergleich zu ASS allein (Clarity- und Commit-Studie).

Das Risiko schwerer Blutungen ist durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel erhöht und abhängig von der begleitenden ASS-Dosierung. Bei der in Deutschland üblichen Dosierung von 100 mg/d war die Blutungsrate nur gering erhöht. Bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, war das Risiko schwerer Blutungen erhöht, somit wird empfohlen, Clopidogrel mindestens 5 Tage präoperativ zu pausieren (Empfehlung II a-C).

Unerlässlich ist eine kombinierte Therapie von ASS und Clopidogrel bei Patienten mit Stentimplantation für vorgegebene Zeitintervalle (I-B) (19, 33, 156).

Prasugrel ist ein weiterer ADP-Rezeptorantagonist mit noch wirksamerer Plättchenaggregationshemmung. Im Vergleich mit Clopidogrel kam die TRITON-TIMI 38-Studie zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Prasugrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter perkutaner Koronarintervention mit signifikant geringeren Raten ischämischer Ereignisse einschließlich Stentthrombose, jedoch mit einem erhöhten Risiko von Major-Blutungen, einschließlich fataler Blutung assoziiert ist. Die Gesamtmortalität zeigte für beide Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied (155). Nach den neuen Leitlinien kann Prasugrel nach Prüfung der Kontraindikationen beim NSTEMI mit Empfehlung von IIa-B und beim STEMI von I-B eingesetzt werden (159).

Mit Beginn dieses Jahres wurde Ticagrelor (Loading dose 180 mg, dann zweimal täglich 90 mg) eingeführt. Ticagrelor ist ein reversibler oraler Inhibitor des Adenosindiphosphat-Rezeptors P2Y₁₂, der sich durch schnellere und stärkere Thrombozytenhemmung auszeichnet. In der PLATO-Studie verglich man bei 18624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Rate des kombinierten Endpunktes (kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkt oder Schlaganfall). Unter Ticagrelor konnte die Rate auf 9,8% gegenüber 11,7% unter Clopidogrel signifikant reduziert werden. Als Nebenwirkung trat Dyspnoe unter der neuen Substanz häufiger auf, das Risiko von Blutungskomplikationen war nicht erhöht. Entsprechend der neuen Leitlinien liegt eine Empfehlung des Einsatzes von Ticagrelor beim NSTEMI und STEMI von I-B vor.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Während des Myokardinfarktes als auch während der Thrombolyse und der PCI kommt es zu einer systemisch nachgewiesenen Aktivierung von Thrombozyten mit veränderter Expression von P-selektin und Bindungsaktivität des Fibrinaktivators (84). Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten hemmen die fibrinogenvermittelte Aggregation aktivierter Thrombozyten und wirken so effektiv einer Thrombenentstehung entgegen. Bei entsprechender Dosierung lässt sich auf diese Weise die Thrombozytenaggregation um über 90% inhibieren. Zurzeit werden drei verschiedene intravenös zu verabreichende GP-IIb/IIIa-RA (Abciximab, Tirofiban und Eptifibatide) eingesetzt. Orale Darreichungsformen (Orofiban, Sibrafiban und Lefradafiban) haben sich als nachteilig erwiesen.

Die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer chemischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften. Bei

Abciximab handelt es sich um ein gentechnisch hergestelltes Antikörperfragment, das irreversibel an den GP-IIb/IIIa-Rezeptor bindet und somit zu einer lange anhaltenden (24 – 48 h) Thrombozytenaggregationshemmung führt. Im Gegensatz dazu geht es bei Tirofiban und Eptifibatide um kleine, nichtpeptidische Moleküle mit deutlich kürzerer Wirkdauer und geringerer Rezeptorbindung. Zusammenfassend sind die GP-IIb/IIIa-RA in Tabelle 8 dargestellt (84).

Tabelle 8: Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (84)

	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatide
Handelsname	ReoPro®	Aggrastat®	Integrilin®
Chemie	Antikörper	Peptid-Mimetikum	Peptid
Rezeptorbindung	Irreversibel	Reversibel	Reversibel
Molekulargewicht	47 650 D	495 D	832 D
Plasmahalbwertszeit	10 min	2 Std.	2 Std.
Wirkung	6-12 Std.	4 Std.	4-6 Std.
Antagonisierung	Thrombozyten	Dialyse	Dialyse

Eine Vielzahl randomisierter Studien untersuchten den systemischen Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zusammen mit ASS und unfractioniertem Heparin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom: z.B. CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B und GUSTO-IV-ACS (20). Die antiischämische Wirkung beim akuten Koronarsyndrom der GP-IIb/IIIa-RA wird in allen Studien dokumentiert. Die distale Mikroembolisation führt zu einer mikrovaskulären Dysfunktion mit Einschränkung der regionalen Ventrikelfunktion und der daraus resultierenden Langzeitprognose. Diese kann durch die GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade reduziert werden. Die GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade hat insbesondere bei Patienten mit hohem und mittlerem Risiko eines ACS eine deutliche Prognoseverbesserung im Zusammenhang mit einer Katheterintervention gezeigt. Die Therapie sollte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Katheterintervention begonnen und über 12 Stunden (Abciximab) bzw. 16 - 24 Stunden (Tirofiban, Eptifibatide) fortgesetzt werden. Nach neuen Handlungsanweisungen kann Abciximab beim NSTEMI mit Empfehlung I-B und beim STEMI mit IIa-A eingesetzt werden. Bei Tirofiban und Eptifibatide ist eine Anwendung beim NSTEMI mit einer Empfehlung von IIa-B und beim STEMI von IIa, b-B möglich (159).

Die Anwendung von GP-IIb/IIIa-RA ist bei Patienten ohne Risikomerkmale und bei Patienten, bei denen keine Koronarintervention durchgeführt wird, von geringem Nutzen.

Nachfolgend seien Studien zum notwendigen Einsatz der GP-IIb/IIIa-RA bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Primär-PCI erwähnt. Die CAPTURE-Studie schloss Patienten mit refraktärer instabiler Angina pectoris mit geplanter PCI ein. Die Substanz Abciximab wurde etwa 24 h vor, während sowie eine Stunde nach PCI verabreicht. Es kam zu Reduzierung interventionsbedingter und kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb von 30 Tagen. Dagegen befasste sich die GUSTO-IV-ACS-Studie mit den Wirkungen von Abciximab bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen keine frühe Revaskularisation geplant war. Die 30-Tagesraten von Tod und Myokardinfarkt waren unter Abciximab sogar tendenziell höher als unter Placebo. Dies deutet daraufhin, dass ohne interventionelles Behandlungskonzept die GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade nur gering wirksam ist (I-A) (20,66).

Die PRISM- und PRISM-PLUS-Studien beschäftigten sich mit dem GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban. In der erstgenannten Studie ist für Tirofiban im Vergleich zu Heparin bei konservativer Behandlung von Patienten mit instabiler Angina pectoris ein früher signifikanter Nutzen beim primären Endpunkt nach 48 Stunden belegt. Tirofiban zeigt eine Mortalitätssenkung. In der PRISM-PLUS-Studie reduzierte Tirofiban in Kombination mit Heparin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Heparin das Risiko für den kombinierten Endpunkt (Tod, neuem Myokardinfarkt oder refraktärer Ischämie) bereits nach 48 Stunden von 7,8% auf 5,7% ($p=0,08$). Nach 7 und 30 Tagen sowie nach 6 Monaten war der Unterschied signifikant. Schwerwiegende Blutungen traten nicht auf (32, 87, 138, 139, 140, 141).

In der Studie PURSUIT erhielten 10948 Patienten mit ACS und Symptomen innerhalb von 24 h vor Einschluss in die Studie sowie entweder einem pathologischen EKG oder erhöhten Herzenzymen einen Eptifibatid-Bolus mit anschließender Infusion über 72 h oder Placebo randomisiert. Auch hier konnte das Risiko für Tod oder nicht tödliche Myokardinfarkte innerhalb von 30 Tagen reduziert werden.

Ob es signifikante Unterschiede zwischen den drei Substanzen gibt, ist nicht eindeutig belegt. In der Studie MULTISTRATEGY ergaben sich bei 745 Patienten mit STEMI und direkter PCI mit Stentimplantation keine Unterschiede zwischen

Abciximab und in einer früheren Studie angewandten höheren Dosis von Tirofiban (145).

Eine frühe Gabe bringt bei marginalem antiischämischem Vorteil ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich (135). Der optimale Zeitpunkt für die Gabe des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten ist periinterventionell im Herzkatheterlabor (105). Zur Prüfung von Nebenwirkung und Sicherheit wurden weitere Studien veranlasst.

Da sich das Thema dieser Arbeit mit dem GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban beschäftigt, werden nachfolgend insbesondere Studien zur Wirkungsweise dieses Thrombozytenaggregationshemmers dargestellt. Die RESTORE-Studie ergab, dass Tirofiban bei perkutanen Koronarinterventionen gegenüber Placebo besser gegen akute ischämische Komplikationen schützt oder weiteren Interventionen vorbeugt; insbesondere nach 7 Tagen betrug die Risikoreduktion des kombinierten Endpunktes (Kombination aus Tod jeder Ursache, Myokardinfarkt, wiederholter perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) des Zielgefäßes, aortokoronarem Bypass und Stentimplantation) 10,4% in der Placebogruppe gegenüber 7,6% in der Tirofibangruppe ($p=0,22$). Die Bolusdosierung von Tirofiban betrug hier 10 µg/kg Körpergewicht i.v. mit anschließender Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min (138). Für einen längeren Zeitraum von 30 Tagen oder 6 Monaten war kein signifikanter klinischer Nutzen zu beobachten (absolute Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt nach 6 Monaten von 3%; $p=0,11$). Die Blutungsgefahr und die Thrombozytopenien wiesen im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Unterschiede auf.

Eine bedeutsame Studie ist die TARGET-Studie (Do tirofiban and Reopro give similar efficacy trial), eine der wenigen Studien, in der zwei Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Tirofiban und Abciximab) bei einer großen Anzahl von Patienten, die für eine Stentimplantation vorgesehen waren, direkt miteinander verglichen wurden. Die Patienten erhielten unmittelbar vor Revaskularisierung eine Tirofiban-Bolusdosierung von 10 µg/kg KG, gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min über 18 - 24 h versus i.v. Bolus von Abciximab 0,25 mg/kg, gefolgt von 0,125 µg/kg/min über 12 h. Das Ergebnis war, dass die Patienten mit der Abciximab-Therapie einen besseren Schutz vor größeren ischämischen Ereignissen (Kombination aus Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder dringlicher Revaskularisierung des Zielgefäßes) nach 30 Tagen hatten als unter Tirofiban-Therapie.

Nach 6 Monaten konnte jedoch kein klinisch relevanter Unterschied mehr festgestellt werden. Schwere Blutungen waren gleich, leichte Blutungen und Thrombozytopenien unter Tirofiban signifikant seltener. Insgesamt musste von einer suboptimalen Thrombozytenaggregationshemmung mit genannter Bolusdosis von Tirofiban ausgegangen werden. Ein wesentliches Ziel weiterer Studien bestand darin, eine Bolusdosierung zu finden, die während der ersten Stunde eine Thrombozytenaggregationshemmung von über 90% erzeugt. Dies konnte nur mit einer Erhöhung der Bolusdosierung von Tirofiban von 10 auf 25 µg/kg/min erreicht werden. Schneider und Ernst et al. bestätigten nach Erhöhung der Bolusdosis auf 25 µg/kg/min (und anschließender Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min) eine höhere Tirofibankonzentration und eine entsprechend höhere Thrombozytenaggregationshemmung (51, 119). Danzi et al. untersuchten 2003 und 2004 die Thrombozytenfunktion sowie das Blutungsrisiko und klinisches Outcome nach 30 Tagen. Eine Thrombozytenaggregationshemmung von 94,7% konnte erreicht werden, nach 30 Tagen traten nur 4,6% kardiovaskuläre Ereignisse auf. Schwere Blutungen und Thrombozytopenien konnten nicht beobachtet werden (38, 39, 40, 41, 42). Vaglimigli et al. konnten diese Ergebnisse nach Untersuchung an 202 Patienten mit einer Hoch-Risiko-PTCA bestätigen (147).

Wie bereits erwähnt, ist das am häufigsten unerwünschte Ereignis in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung von Aggrastat (Tirofiban) bei gemeinsamer Anwendung mit unfraktioniertem Heparin und ASS das Auftreten von Blutungen leichteren Ausmaßes. In der PRISM-PLUS-Studie war die Gesamtinzidenz starker und schwacher Blutungen gemäß der TIMI-Kriterien (definiert durch Höhe des Hämoglobinabfalls, entsprechende Blutungslokalisation wie z.B. intrakranielle Blutungen, Herztamponade Hämaturie, Hämatemesis) nichtsignifikant höher als in der Kontrollgruppe. Bei der Verabreichung von Tirofiban traten signifikant häufiger gastrointestinale, hämorrhoidale Blutungen sowie Nasen- und Zahnfleischbluten, flächenhafte Hautblutungen sowie Sickerblutungen/Hämatome im Bereich von intravaskulären Punktionsstellen auf. Neben Hb- und Hk-Abfall wurden ein akuter und/oder starker Abfall der Thrombozytenzahl ($<20000/\text{mm}^3$) beobachtet. Die häufigsten nicht blutungsassoziierten Nebenwirkungen (Häufigkeit $>1\%$) waren bei gemeinsamer Verabreichung mit Heparin Übelkeit (1,7%), Fieber (1,5%) und Kopfschmerz (1,1%). Des Weiteren können allergische Reaktionen bis zur

Anaphylaxie auftreten. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance <30ml/min) ist die Dosis von Tirofiban um 50% zu verringern.

1.2.6 Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

Ziel dieser Therapie ist es, im Rahmen einer Sekundärprophylaxe das Risiko eines erneuten ischämischen Ereignisses oder des plötzlichen Herztodes zu verhindern. Werden Betablocker, ACE-Hemmer und/oder AT1-Blocker, Lipidsenker, Thrombozytenaggregationshemmer und Aldosteronantagonisten (insbesondere Eplerenon) sinnvoll und konsequent eingesetzt, könnte die kardiovaskuläre Mortalität deutlich eingeschränkt werden. Änderungen des Lebensstils, wie regelmäßige körperliche Aktivität, Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und Nikotinabstinenz, haben ein großes sekundärpräventives Potential.

2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich zweier Dosierungsschemata des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Patientengruppe 1 erhielt Tirofiban mit der RESTORE-Bolusdosierung (low dose bolus - LDB-Gruppe; 10 µg/kg Körpergewicht als Bolus i.v., gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min), in Patientengruppe 2 wurde ein hoher Bolus von Tirofiban (high dose bolus - HDB-Gruppe; 25 µg/kg Körpergewicht i.v., gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min) appliziert. Insgesamt wurden Daten 269 konsekutiver Patienten, die sich in der Zeit von 2001 - 2005 in der kardiologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock aufgrund eines akuten Koronarsyndroms einer PCI mit entsprechender thrombolytischer Begleitmedikation unterzogen, ausgewertet. Die Analyse umfasste anamnestische und klinische Angaben, Vormedikation, Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur Durchführung der PCI, Nekroseparameter, angiographische Daten mit Art und Erfolg der Intervention sowie Punktionsart und Gefäßverschluss. Folgende Fragen waren zu beantworten:

1. Ist die Bolusdosis 25 µg/kg Körpergewicht i.v. von Tirofiban (HDB) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom effizienter hinsichtlich der Endpunkte TIMI-Fluss, Myokardnekrose und Ejektionsfraktion nach PCI bzw. notwendiger periinterventioneller Wechsel auf einen anderen GP-IIb/IIIa-RA wegen Ineffektivität als die Bolusdosis von 10 µg/kg Körpergewicht i.v. (LDB)?
2. Welche Komplikationen (kardiale - Reinfarkt, frühe Stentthrombose, Re-PCI, Tod; nichtkardiale - Organ- und periphere Blutungen) traten unter den genannten Dosierungsschemata auf?
3. Traten unter der HDB-Dosis häufiger Blutungskomplikationen auf?
4. Ließen sich Risikomerkmale für das Entstehen von Blutungskomplikationen ableiten?

Die Datenerfassung beschränkt sich auf den Zeitraum bis zur Entlassung des Patienten aus der Klinik.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten, Material und Einschlusskriterien

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von insgesamt 269 konsekutiven Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 2001 bis 2005 aufgrund eines akuten Koronarsyndroms in der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Rostock aufgenommen wurden und sich einer primären PCI mit begleitender GP-IIb/IIIa-RA-Therapie (Tirofiban) unterzogen. 261 Patienten erhielten präinterventionell 500 mg Acetylsalicylsäure intravenös, alle Patienten bekamen 5000 IE Heparin sowie initial den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban (Aggrastat). Des Weiteren bestand die periinterventionelle Medikation in der Verabreichung der loading dose von Clopidogrel, 259 Patienten wurden 300 mg und 10 Patienten 600 mg Clopidogrel oral appliziert. Es wurden zwei Gruppen verglichen. Die erste Gruppe (LDB-Gruppe) erhielt im Jahr 2001 bis 2003 den GP-IIb/IIIa-RA Tirofiban nach low dose Bolusdosis von 10 µg/kg KG intravenös (RESTORE-Bolusdosis), gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min i.v. postinterventionell. Diese Gruppe besteht aus insgesamt 145 Patienten, wobei die Anzahl der Männer 100 (69,0%) und die der Frauen 45 (31,0%) beträgt. Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe beträgt 64 Jahre, der älteste Patient war 88, der jüngste 37 Jahre. Der zweiten Gruppe (HDB-Gruppe) wurde von 2004 bis 2005 der GP-IIb/IIIa-RA Tirofiban in der high dose - Bolusdosis von 25 µg/kg KG (HDB-Dosis), ebenfalls gefolgt von einer postinterventionellen Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min i.v. appliziert. In dieser Gruppe befinden sich insgesamt 124 Patienten. Diese Gruppe besteht aus 91 Männern (73,4%) und 33 Frauen (26,6%) im Alter zwischen 38 und 85 Jahren, das Durchschnittsalter liegt bei 65,6 Jahren, wobei der älteste Patient 85 und der jüngste 35 Jahre war.

3.2 Patientendokumentation

Die Dokumentation der Daten der unter 3.1. genannten Patientengruppen erfolgte in einem selbst erstellten Patientenerfassungsbogen (siehe Anhang). Für die Dokumentation wurden klinische und anamnestische Angaben der Patienten, die Indikation zur PTCA, die Verlegungsart, prä- und postinterventionelle Labordaten, die

prä-, peri- und postinterventionelle Medikation, Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur Durchführung der PTCA, angiographische Daten mit Art und Erfolg der Intervention sowie Komplikationen (kardial/nichtkardial), insbesondere Blutungskomplikationen, berücksichtigt.

Zur Charakterisierung der Patienten wurden neben dem Geschlecht und dem Alter der Body Mass Index (Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m²)) erfasst. Weitere Angaben zum Patienten bestanden in der Dokumentation der Komorbiditäten, wie das Vorliegen eines Diabetes mellitus, eines arteriellen Hypertonus sowie einer bekannten koronaren Herzerkrankung (Zustand nach Myokardinfarkt, PCI, Stentimplantation und Bypassoperation) sowie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Aus der Patientenakte wurden weiterhin die laborchemischen Daten der Cholesterin- und Triglyceridwerte zum Erfassen einer HLP analysiert. Das gleiche Vorgehen erfolgte bei der Dokumentation der Niereinsuffizienz und der Thrombozytenzahl. Weiterhin wurden folgende Daten erarbeitet: ein aktueller und früherer Nikotinkonsum, die Vormedikation sowie die Familienanamnese.

Der Indikation für die PCI wurden die klinischen Manifestationsformen des akuten Koronarsyndroms unter Berücksichtigung der EKG-Veränderungen und der laborchemischen Analysen von CK, CK-MB und Troponin zugrunde gelegt und in instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und Myokardinfarkt mit ST- Streckenhebung (STEMI) unterteilt. Die Myokardzellnekroseparameter wurden prä- und postinterventionell (Maximum von CK, CK-MB und Troponin) laborchemisch erfasst und anhand der Labordaten dokumentiert.

Weitere Aspekte der Studie waren, die Aufnahmeart sowie die Zeiten vom Symptombeginn bis zur Aufnahme bzw. bis zur Durchführung der PCI in der Kardiologie der Universität in Rostock zu erfassen. Bei der Aufnahmeart wurde die direkte Aufnahme bzw. die Verlegung aus einem peripheren Krankenhaus in die Notfallambulanz der Inneren Medizin der Universitätsklinik Rostock zur Akut-PCI berücksichtigt. Zur Dokumentation der Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur Aufnahme der Patienten mit akutem Koronarsyndrom und anschließender Durchführung der PCI wurden nach erster deskriptiver Analyse und anhand von Literaturangaben Stundeneinteilungen (124) vorgenommen. Der Beginn der Symptome konnte aus der Dokumentation der Zeit der ärztlichen Aufnahmeuntersuchung in der Notfallambulanz der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Rostock erhoben werden, weitere Zeitangaben waren aus den

Verlegungsprotokollen der Notärzte sowie aus den Labordaten bzw. aus den Herzkatheterprotokollen zu eruieren. Somit ließen sich die Zeitspannen zwischen Symptombeginn und Aufnahme, Aufnahme und Durchführung der PCI sowie insgesamt die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Durchführung der PCI ermitteln. Dabei wurden die Zeiten der Vorbereitung der PCI in der Notaufnahme und im Herzkatheterlabor bis zur Eröffnung der Gefäßes („door-to-balloon-time“) berücksichtigt. Es erfolgten für alle Zeitspannen 5 Einteilungen von Stundenintervallen (bis 3 h; 3 – 6 h; 6 – 12 h; 12 – 24 h; >24 h) (124).

Der Grad der Herzinsuffizienz bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde aus den klinischen Angaben bei Aufnahmeuntersuchung der Patienten erhoben und anhand der Herzinsuffizienz – Klassifikation nach Killip eingeteilt (76):

- Killip I : keine Linksherzinsuffizienz, keine pulmonale Stauung,
- Killip II: mäßige Linksherzinsuffizienz, Rasselgeräusche <50% der Lunge, 3. Herzton, Halsvenenstauung,
- Killip III: schwere Linksherzinsuffizienz: Rasselgeräusche >50% der Lunge; Lungenödem,
- Killip IV: kardiogener Schock.

Unter Beachtung der Gruppeneinteilung hinsichtlich der unterschiedlichen Bolusdosierungen des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban wurde die antikoagulatorische Therapie mit Aspisol, Heparin (UFH, LMWH, Bivalirudin) und Clopidogrel dokumentiert. Des Weiteren wurde die postinterventionelle Entlassungsmedikation (ASS, Clopidogrel, ACE-Hemmer, Betablocker, CSE-Hemmer, ggf. Aldosteronantagonisten) erfasst. Als Ausgangspunkt der Entlassungsmedikation wurde das Ende des stationären Aufenthaltes in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I des Zentrums für Innere Medizin gewertet, wobei die Patienten in die Häuslichkeit entlassen bzw. in ihr Heimatkrankenhaus zurückverlegt wurden.

Zur Differenzierung der angiographischen Daten der PCI erfolgten die Angabe der Anzahl der Gefäßerkrankung sowie die Stenose Lokalisationen. Des Weiteren wurden die infarktrelevanten Gefäße dokumentiert, an denen die PCI durchgeführt wurde. In Abhängigkeit von der Anzahl der stenosierten Gefäße mit einer Durchmesserstenose von 50% wurde in 1-, 2-, oder 3- Gefäßerkrankung differenziert. Zusätzlich erfolgte die Angabe, ob ein Bypassgefäß oder der LCA-Hauptstamm betroffen ist. Weiterhin

wurde die Art der Intervention (alleinige Ballondilatation, Ballondilatation in Kombination mit Stentimplantation sowie ausschließlich Stentimplantation) unter Berücksichtigung des Stentmaterials (BMS bzw. DES und Kombinationen) sowie die Länge und Durchmesser der eingesetzten Stents erfasst.

Die Koronarstenosenreduktion beschreibt die Effizienz der PCI. Wir erfassten den durchschnittlichen Stenosegrad der beiden Gruppen im Zielgefäß vor und nach Intervention. Die Stenosequantifizierung erfolgt visuell durch den Untersucher und wird in vier Schweregrade unterteilt (76):

Grad I:	25 - 49%	(hämodynamisch unkritische Stenose)
Grad II:	50 - 74%	(signifikante Stenose)
Grad III:	75 - 99%	(kritische Stenose)
Grad IV:	100%	(kompletter Verschluss).

Des Weiteren wurden die TIMI-Flüsse als Effizienzmerkmal der PCI in Kombination mit dem Einsatz der GP-IIb/IIIa-RA in den unterschiedlichen Dosierungen vor und nach der PCI dokumentiert und verglichen. Verwendet wurde die Graduierung nach der TIMI-Klassifizierung (thrombolysis in myocardial infarction) (21):

TIMI 0:	Verschluss des Gefäßes mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
TIMI 1:	Verschluss des Gefäßes mit inkompletter Darstellung des distalen Gefäßabschnittes
TIMI 2:	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
TIMI 3:	normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels.

Als weiteres Merkmal zur Beurteilung der fehlenden Effizienz der Tirofiban-Medikation wurde ein nach klinischen Kriterien entschiedener Wechsel auf den GP-IIb/IIIa-RCA Abciximab bewertet und somit der Misserfolg der Intervention in Kombination mit thrombolytischen Maßnahmen bei Erfolglosigkeit der genannten Bolusdosierungen erfasst.

Eine postinterventionelle Echokardiographie vor Entlassung diente der Einschätzung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Nach Analyse der Daten dieser Arbeit erfolgte eine Einteilung der EF nach erster deskriptiver Analyse in $\leq 45\%$ und $\geq 45\%$.

Des Weiteren wurden in dieser Studie die kardialen und nichtkardialen Komplikationen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach PCI untersucht.

Bei den kardialen Komplikationen beschränkten wir uns auf die Erfassung von ischämischen Komplikationen wie Reinfarkt, frühe Stentthrombose sowie kardialer Tod. Auf weitere kardiale Komplikationen wie Herzinsuffizienz, kardiogener Schock und Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardie, absolute Arrhythmie bei VH-Flimmern) wurde nur kurz eingegangen.

Bezüglich der nichtkardialen Komplikationen wurden die Blutungskomplikationen, das Auftreten einer postinterventionellen Pneumonie und Lungenembolie dokumentiert. Die Blutungskomplikationen wurden in Organblutungen und Blutungen an der Punktionsstelle (periphere Blutungen) unterteilt. Zur Definition der Blutungsereignisse wurde die „TIMI Bleeding Classification“ angewandt (21, 77):

1. Minimal: klinisch offene Blutungen (einschließlich der nicht sichtbaren) mit <3 g/dl Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration,
2. Minor : klinisch offene Blutungen (einschließlich der nicht sichtbaren) mit 3 bis <5 g/dl Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration oder spontane starke Hämaturie, Hämatemesis oder Hämoptyse,
3. Major: intrakranielle Blutungen oder klinisch offene Blutungen (einschließlich der nicht sichtbaren) mit > 5 g/dl Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration.

Die an der Punktionsstelle der Arterie auftretenden peripheren Hämatome stellen eine Kombination aus Blutungs- und technischer Komplikation dar. Sie wurden in dieser Studie unter Blutungskomplikationen mit aufgeführt und entsprechend der Blutungsklassifikation (s. o.) eingegliedert. In die Studie wurden nur die Patienten einbezogen, in deren Epikrisen insbesondere die ausgeprägten Hämatome und Sickerblutungen sowie die weitere Diagnostik und Therapie dieser Komplikation erwähnt wurden. Das Gleiche galt für Aufführung der anderen Blutungskomplikationen. Desweiteren wurden die technischen Komplikationen an der Punktionsstelle (Aneurysma spuria, AV-Fistel) erfasst.

Zur Vervollständigung wurde die Art des Punktionsverschlusses dokumentiert.

Anhand deskriptiver Analysen nahmen wir weitere Auswertungen zur Häufigkeit des Auftretens von Blutungskomplikationen unter Einsatz von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten mit begleitender antikoagulatorischer Therapie bei Risiko-

merkmalen wie Alter, Geschlecht, BMI und Niereninsuffizienz der gesamten Patientenzahl vor. Außerdem wurde das Auftreten von Blutungskomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus und mit einem arteriellen Hypertonus untersucht. Mit gleichem Verfahrensweg untersuchten wir bei gesamter Patientenzahl die Blutungshäufigkeit bei den Risikomerkmale der unterschiedlichen Heparintherapie (ausschließlich i.v. UFH, initial s.c. LMWH, dann i.v. UFH sowie ausschließlich s.c. LMWH). Desweiteren erfolgten Untersuchungen zum gehäuften Auftreten einer Blutungskomplikation bei Nachweis einer Thrombozytopenie.

Bei der Darstellung der Häufigkeiten des Auftretens von Blutungskomplikationen wurde ebenfalls zwischen Organblutungen und Blutungen an der Punktionsstelle unterschieden.

3.3 Statistische Verfahren

Die Angaben der Patienten wurden nach Erfassung im Dokumentationsbogen unter Zuhilfenahme des Computerprogramms „EXCEL“ für die erste deskriptive Analyse und weitere statistische Berechnungen vorbereitet. Die Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Institutes für Biostatistik und Informatik in Medizin- und Altersforschung des Universitätsklinikums Rostock unter Anwendung des Programms „SPSS“ Version 15.

Die benannten zwei Gruppen stellen zwei unabhängige Stichproben dar. Eine Normalverteilung lag nicht vor (unbekannt). Ermittelt wurden Häufigkeiten (absolute und prozentuale), Mittelwerte sowie Standardabweichungen innerhalb der Gruppen. Auffälligkeiten und Unterschiede der qualitativen Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Anhand des Mann-Whitney-U-Testes wurden die quantitativen Merkmale statistisch ausgewertet. Signifikanzen konnten herausgearbeitet werden. Außerdem konnten für beide Gruppen durch eine erneute deskriptive Analyse Risikomerkmale bestätigt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Patienten mit ACS

4.1.1 Demographie und Komorbidität

Die demographischen Ergebnisse der Patienten werden in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Demographie

	LDB-Gruppe n = 145	HDB-Gruppe n = 124	p - Value
Geschlecht (n; in%)			
• Männer	100 (69,0%)	91 (73,4%)	p>0,05
• Frauen	45 (31,0%)	33 (26,6%)	p>0,05
Alter (in Jahren)			
• alle (M & F)	Ø 64,0	Ø 65,6	p>0,05
• Männer	Ø 61,2 ± 10,6	Ø 64,7 ± 11,2	p=0,028
• Frauen	Ø 70,2 ± 9,5	Ø 67,8 ± 9,7	p>0,05
BMI (kg/m²)			
• alle (M & F)	Ø 28,0	Ø 28,3	p>0,05
• Männer	Ø 28,1 ± 3,2	Ø 28,2 ± 3,6	p>0,05
• Frauen	Ø 27,7 ± 3,6	Ø 28,0 ± 6,0	p>0,05

In der LDB-Gruppe waren 100 Patienten (69,0%) männlichen Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 61,2 ± 10,6 Jahren. Der durchschnittliche Body Mass Index (Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m²)) lag bei den Männern bei 28,1 ± 3,2. Der weibliche Anteil betrug in dieser Patientengruppe 45 Patientinnen (31,0%) mit einem durchschnittlichen Alter von 70,2 ± 9,5 Jahren. Wir fanden einen durchschnittlichen BMI von 27,7 ± 3,6 kg/m².

In der HDB-Gruppe befanden sich 91 (73,4%) Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 64,7 ± 11,2 Jahren. Der weibliche Anteil betrug 33 Patientinnen (26,6%), das durchschnittliche Alter lag bei 67,8 ± 9,7 Jahren. Der BMI betrug bei den Männern im Durchschnitt 28,25 ± 3,60 und bei den Frauen 28,05 ± 6,00 kg/m².

Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen fanden wir im Durchschnittsalter der männlichen Patienten mit $p=0,028$, die Männer der zweiten Patientengruppe waren älter.

Zur näheren Charakterisierung der Patienten wurden Begleiterkrankungen, Angaben zur Familienanamnese und Vormedikation einbezogen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Komorbidität, Familienanamnese und Vormedikation

	LDB-Gruppe n = 145	HDB-Gruppe n = 124	p-Value
Komorbidität	Patientenanzahl (in %)		
Diabetes mellitus	30 (20,7%)	39 (31,4%)	$p=0,044$
Hypertonus	91 (62,8%)	95 (76,6%)	$p=0,017$
KHK			
• Z. n. MI	22 (15,2%)	22 (17,7%)	$p>0,05$
• Z. n. PCI/Stent/Bypass	20 (13,8%)	25 (20,2%)	$p>0,05$
HLP	135 (93,1%)	90 (72,6%)	$p=0,001$
Nikotin			
• Raucher	52 (35,9%)	44 (35,5%)	$p>0,05$
• früherer R.	45 (31,0%)	24 (19,4%)	$p=0,035$
Thrombozytenzahl			
• ≤ 140 Gpt/l	-	14 (11,3%)	-
• >140 Gpt/l	-	109 (89,9%)	-
• keine Angabe	145 (100,0%)	1(0,8%)	-
Arteriosklerose			
• cerebrovaskulär	10 (6,9%)	7 (5,6%)	$p>0,05$
• peripher	26 (17,9%)	20 (16,1%)	$p>0,05$
positive Familienanamnese	34 (23,4%)	24 (19,4%)	$p>0,05$
Vormedikation			
• Betablocker	64 (44,1%)	54 (43,6%)	$p>0,05$
• ASS	73 (50,3%)	58 (46,8%)	$p>0,05$
• Thienopyridine	48 (33,1%)	16 (12,9%)	$p=0,001$
• Cumarinderivate	2 (1,4%)	0 (0,0)	$p>0,05$
• AT1-Blocker	14 (9,7%)	16 (12,9%)	$p>0,05$
• ACE-Hemmer	45 (31,0%)	41 (33,1%)	$p>0,05$
• Calciumantagonisten	42 (29,0%)	24(19,4%)	$p=0,068$
• Diuretika	48 (33,1%)	28 (22,6%)	$p=0,059$
• Statine	25 (17,2%)	35 (28,2%)	$p=0,031$

Einen Diabetes mellitus (medikamentös und diätetisch) konnten wir signifikant niedriger bei 30 Patienten (20,7%) in der LDB-Gruppe als bei 39 Patienten (31,5%) in der HDB-Gruppe feststellen. Auch bezüglich des Nachweises eines arteriellen Hypertonus lag eine Signifikanz ($p=0,017$) vor, in der ersten Patientengruppe zeigten 91 (62,8%) und in der zweiten 95 Patienten (76,6%) einen arteriellen Hypertonus.

Ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$) stellte sich beim Vorhandensein einer Lipidstoffwechselstörung dar, 135 (93,1%) waren in der Gruppe mit Niedrigbolusdosis von Tirofiban und 90 Patienten (72,6%) in der Gruppe mit Hochbolusdosis an einer HLP erkrankt. Die Anzahl der Raucher ergab keinen Unterschied, jedoch konnten wir bei früheren Rauchern einen signifikanten Unterschied ($p=0,035$) feststellen, in der HDB-Gruppe gab es weniger Patienten, die anamnestisch Raucher waren.

Eine chronische Niereninsuffizienz lag in der LDB-Gruppe bei 33 (22,8%) und in der HDB-Gruppe bei 24 (19,4%) Patienten ohne signifikanten Unterschied vor.

Der Anteil von cerebrovaskulären und peripheren arteriellen Erkrankungen war in beiden Gruppen mit unter 10% und 20% relativ gering.

Bei der medikamentösen Therapie der Patienten vor dem akuten Koronarsyndrom war die Einnahme von Thienopyridinen in der LDB-Gruppe mit 33,1% signifikant häufiger als in der HDB-Gruppe (12,9%), bei den Statinen konnten wir in der zweiten Gruppe mit 28,2 % eine signifikant häufigere Einnahme nachweisen. Ein tendenzieller Unterschied lag in der Vormedikation von Calciumantagonisten und Diuretika vor, in der LDB-Gruppe nahmen mehr Patienten diese Medikamente als in der Gruppe mit Hochbolusdosis von Tirofiban. Bei der Medikation des Betablockers und ASS konnte kein Unterschied nachgewiesen werden.

4.1.2 Indikation für PCI, Killip class

4.1.2.1 Indikation für PCI

Die Verteilung der Manifestationsformen des ACS in beiden Gruppen ist in Abbildung 8 dargestellt.

Insgesamt besteht im Auftreten des akuten Koronarsyndroms zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$).

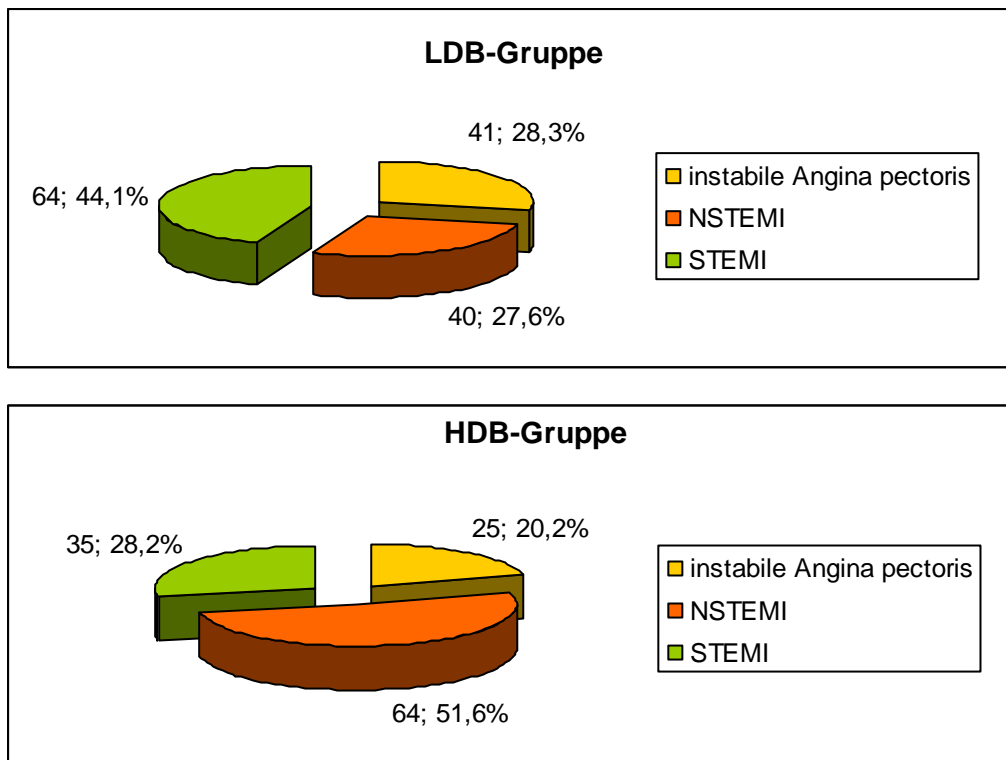


Abbildung 8: Indikation für PCI (Manifestationsformen des ACS)

In der LDB-Gruppe ist die Anzahl der Patienten mit instabiler Angina pectoris (41; 28,3%) und mit Vorliegen eines ST-Hebungsinfarktes (64, 44,1%) deutlich höher als in der HDB-Gruppe. Hier fällt eine höhere Anzahl von Patienten mit einem NSTEMI (64; 51,6%) auf. Ein signifikanter Unterschied von $p=0,001$ liegt vor.

In der LDB-Gruppe konnte bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt bei 29 (72,5%) eine Lokalisation des Infarktes im Vorderwandbereich festgestellt werden. In 17 Fällen (42,5%) stellte sich eine Lokalisation im RCA-Bereich, also im inferioren Hinterwandbereich dar und in 8 Fällen (20,0%) im RCX-Bereich (posteriore Hinterwand). Bei den übrigen 10 Patienten (15,6%) konnte ein Myokardinfarkt im Vorder- und Hinterwandbereich bzw. an der gesamten Hinterwand oder an einem Bypassgefäß gesichert werden. Bei den Infarkten ohne ST-Streckensenkung (NSTEMI) trat bei 16 Patienten (40,0%) ein Vorderwandinfarkt auf. Im RCA-Bereich stellten sich 10 (25,0%) und im RCX-Bereich 6 Infarkte (15,0%) dar. Bei den weiteren 8 Patienten (20,0%) fand sich der Infarkt in Kombination Vorder- und Hinterwand sowie an gesamter Hinterwand bzw. an einem Bypassgefäß.

In der HDB-Gruppe konnte bei den Patienten mit einem STEMI bei 19 (54,3%) ein Infarkt im Vorderwandbereich lokalisiert werden. Einen Infarkt im RCA-Bereich fanden wir bei 11 Patienten (31,4%) und im RCX-Bereich bei 3 Patienten (8,6%).

Bei 2 Patienten (5,7%) stellte sich ein Infarkt im Vorderwand- und Hinterwandbereich bzw. an gesamter Hinterwand dar. Bei den NSTEMI konnten wir bei 37 Patienten (57,8%) einen Vorderwandinfarkt diagnostizieren. Bei 10 Patienten (15,6%) befand sich der Infarkt im RCA- und bei 13 (20,3%) im RCX-Bereich. Bei den übrigen 4 Patienten (6,2%) lokalisierte sich der Infarkt im Vorderwand- und Hinterwandbereich und an gesamter Hinterwand sowie am Bypassgefäß.

Insgesamt ist festzustellen, dass prozentual in der HDB-Gruppe eine höhere Anzahl an Patienten mit akutem Koronarsyndrom einen Vorderwandinfarkt (LDB-Gruppe: 45 Patienten, 43,3%; HDB-Gruppe: 56 Patienten, 56,6%), als auch einen Hinterwandinfarkt (LDB-Gruppe: 31 Patienten, 29,8%; HDB-Gruppe: 37 Patienten, 37,4%) erlitten, unabhängig von der Manifestationsform des ACS.

4.1.2.2 Killip class

Die Ergebnisse der Herzinsuffizienzeinteilung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sind in Abbildung 9 aufgeführt.

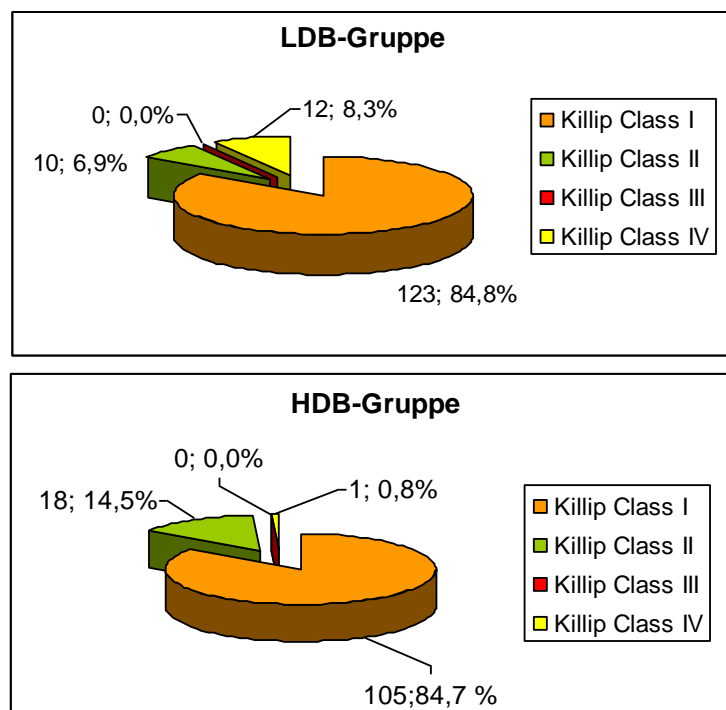


Abbildung 9: Killip class

Nach statistischer Auswertung liegt bei der Einteilung der Linksherzinsuffizienz nach Killip zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$) vor. In der

Patientengruppe mit Niedrigbolusdosis von Tirofiban fanden wir 12 Patienten (8,3%) mit einem kardiogenen Schock, in der HDB-Gruppe nur 1 Patienten (0,8%). In der HDB-Gruppe haben 18 Patienten (14,5%) klinisch eine mäßige Linksherzinsuffizienz, in der LDB-Gruppe sind es 10 Patienten (6,9%).

4.2 Aufnahmeart und Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur PCI bei Patienten mit ACS

4.2.1 Aufnahmeart

In Abbildung 10 wird die Aufnahmeart (direkte Einweisung in das Universitätsklinikum, Verlegung aus peripherem Krankenhaus) dargestellt.

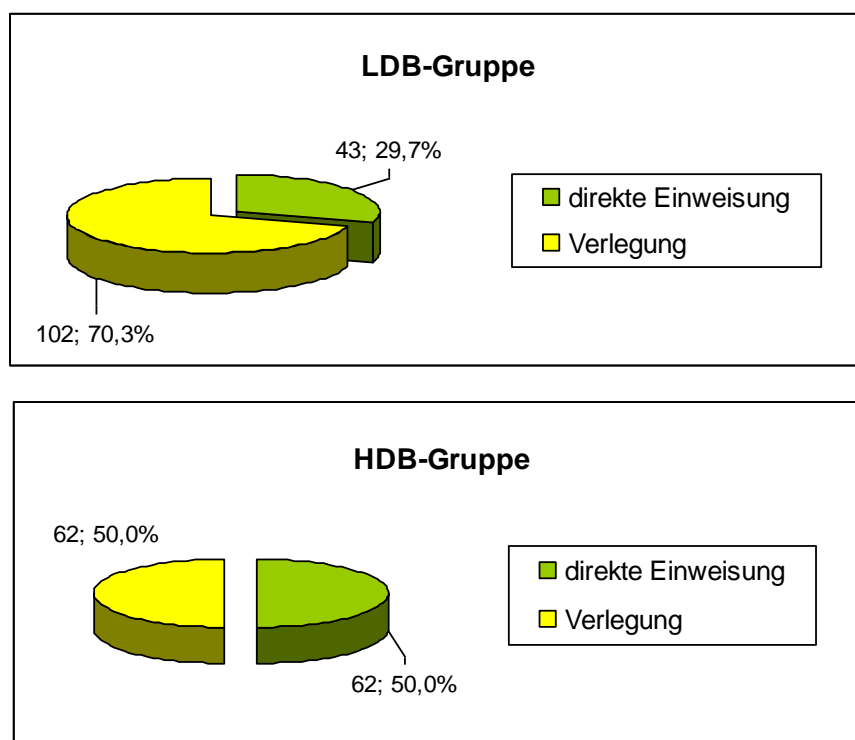


Abbildung 10: Aufnahmeart

Bezüglich der Aufnahmeart der Patienten besteht zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Es ist ersichtlich, dass in der HDB-Gruppe im Zeitraum von 2004 bis 2005 deutlich mehr Patienten mit akutem Koronarsyndrom direkt in die Notfallambulanz des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock zur primären interventionellen Therapie eingewiesen wurden

(62; 50,0%) als in den Jahren 2001 bis 2003; hier wurden nur 43 Patienten (29,7%) direkt eingewiesen.

4.2.2 Zeitintervalle

4.2.2.1 Intervall: Symptombeginn – Aufnahme

In Abbildung 11 wurde das Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Aufnahme in die Notfallambulanz des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock dokumentiert.

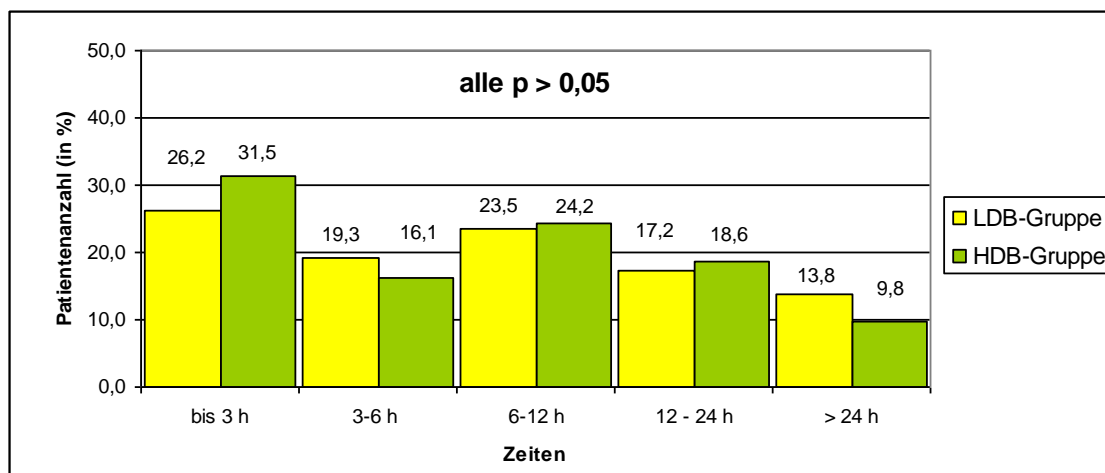


Abbildung 11: Symptombeginn – Aufnahmeintervall

Innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn wurden in der LDB-Gruppe 38 Patienten (26,2%) und in der HDB-Gruppe 39 Patienten (31,5%) aufgenommen. Nach Symptombeginn über 24 Stunden kam es in der ersten Gruppe zu 20 (13,8%) und in Gruppe 2 zu 12 Patientenaufnahmen (9,8%). Ein signifikanter Unterschied liegt nicht vor.

4.2.2.2 Intervall: Aufnahme – Durchführung der PCI

In Abbildung 12 ist das Zeitintervall von der Aufnahme bis zur PCI-Durchführung dargestellt.

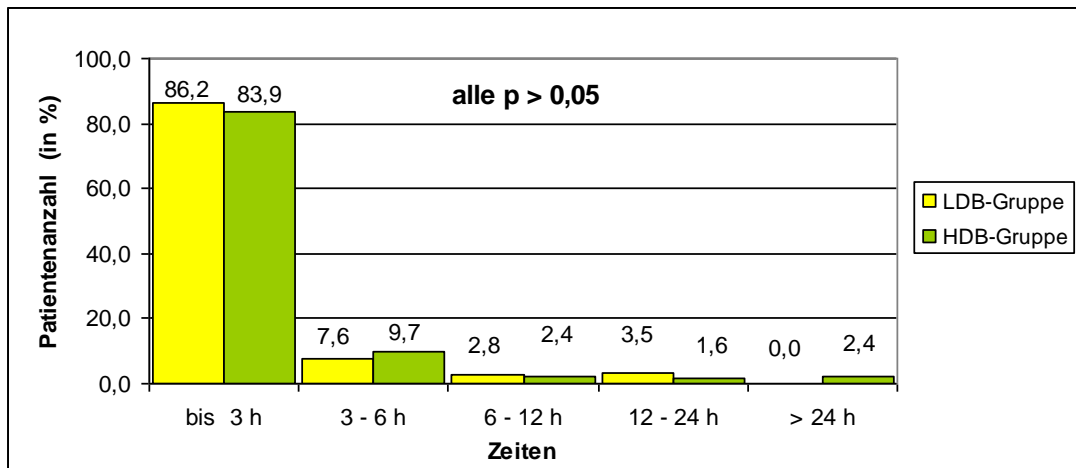


Abbildung 12: Aufnahme – PCI-Intervall

In den ersten 3 Stunden nach Aufnahme im Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums in Rostock unterzog sich in beiden Gruppen eine hohe Anzahl an Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom einer Akut-PCI. Die Vorbereitungsphase zur PCI sowie die Wiedereröffnungszeit des stenosierte Gefäßes, die im Herzkatheterlabor der Universität in Rostock ca. $30 \pm 5 - 10$ Minuten beträgt, wurden bei Berechnung der Zeiten berücksichtigt. In der zweiten Gruppe wurde bei 3 Patienten (2,4%) eine PCI erst nach 24 Stunden durchgeführt. Insgesamt ergibt sich zwischen beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

4.2.2.3 Intervall: Symptombeginn – Durchführung der PCI

Die Abbildung 13 dokumentiert den gesamten Abschnitt vom Symptombeginn bis zur Durchführung der PCI.

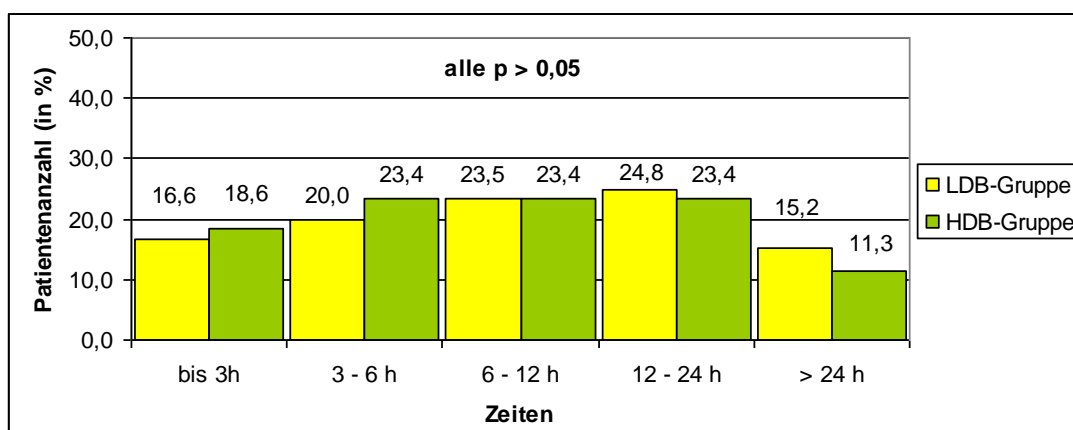


Abbildung 13: Symptombeginn – Durchführung der PCI – Intervall

Insgesamt war die Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn die Akut-PCI durchgeführt wurde, in beiden Gruppen gering: 24 Patienten (16,6%) in der LDB-Gruppe und 23 Patienten (18,6%) in der HDB-Gruppe. Der Hauptanteil der erkrankten Patienten wurde in einem Intervall von 6 - 24 Stunden koronarangiographiert und interveniert. Im Zeitraum 3 - 6 Stunden erfolgte in beiden Gruppen die Akut-PCI bei 29 Patienten (20,0% in der ersten, 23,4% in der zweiten Gruppe).

4.3 Angiographische Daten der PCI bei Patienten mit ACS

4.3.1 Gefäßerkrankung

In Abbildung 14 sind die Patientenzahlen mit den entsprechenden Gefäßerkrankungen aufgeführt.

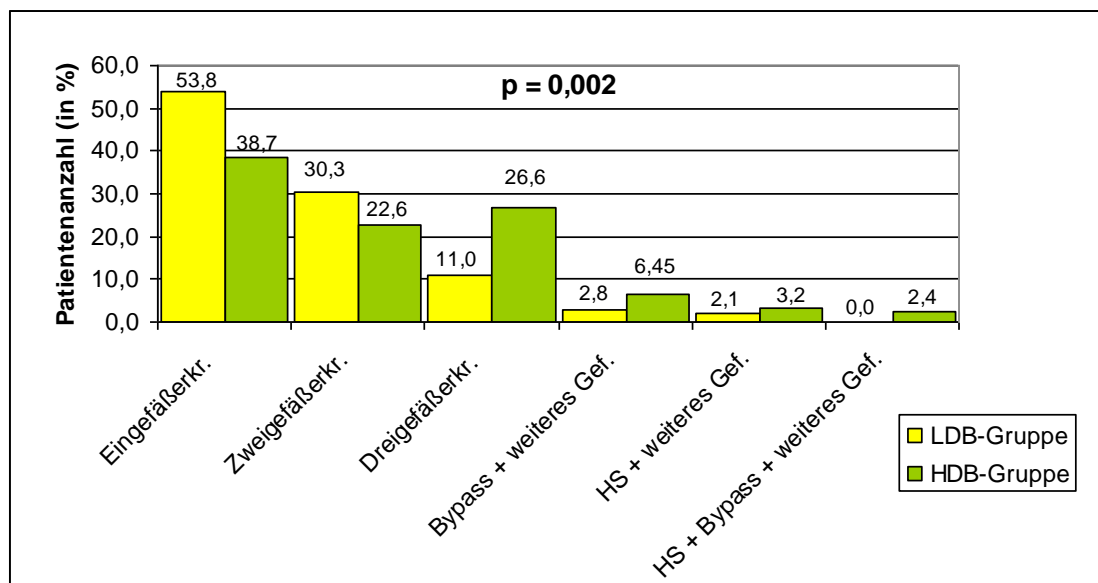


Abbildung 14: Gefäßerkrankungen

Bezüglich des Auftretens von 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankungen finden sich zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede. In der LDB-Gruppe stellten sich deutlich mehr 1- und 2-Gefäßerkrankungen dar. In der zweiten Gruppe liegt die Patientenzahl mit 3-Gefäßerkrankungen und der betroffenen Bypass- und Hauptstammgefäße höher.

4.3.2 Stenoselokalisation

Abbildung 15 demonstriert die Gefäßstenoselokalisationen bei den Patienten mit ACS.

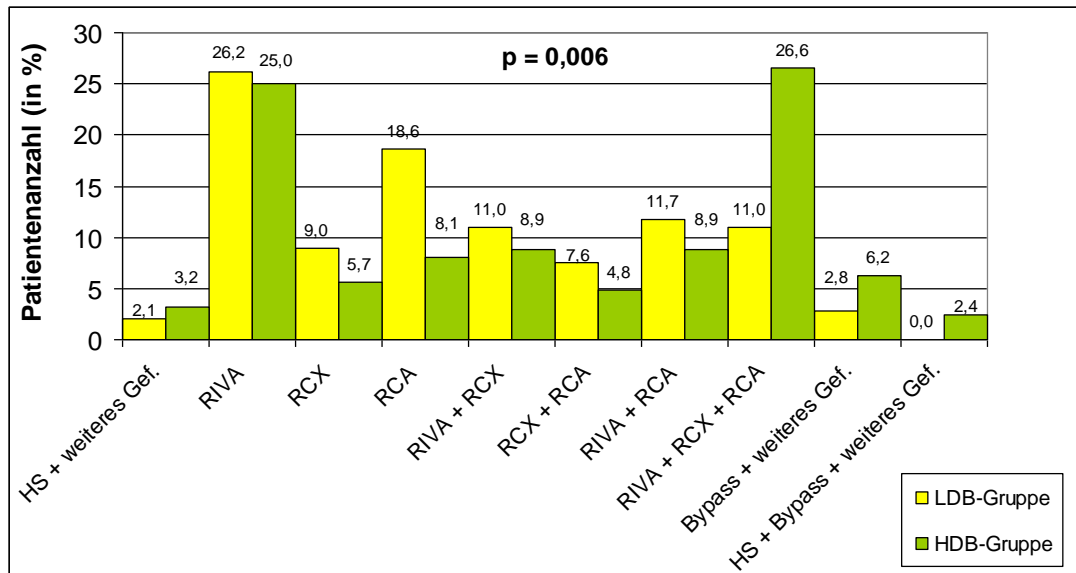


Abbildung 15: Stenoselokalisation

Die Stenoselokalisationen in beiden Gruppen unterschieden sich signifikant. In der LDB-Gruppe stellt sich eine größere Patientenzahl mit Stenosen am RIVA, RCX und an der RCA sowie mit zwei kombinierten Stenosen dieser Gefäße dar (LDB-Gruppe 122, 84,1%; HDB-Gruppe 76 Patienten, 61,3%). Die Patienten mit kombinierten Stenosen an drei Gefäßen sowie an Hauptstamm- und Bypassgefäßen, auch in Kombination mit weiteren Koronarstenosen, sind hingegen in der zweiten Gruppe mit 48 Patienten (38,7%) deutlich höher.

4.3.3 Zielgefäß

Die Abbildung 16 zeigt das Zielgefäß der PCI bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

Die PCI erfolgte bei ca. der Hälfte der Patienten am Ramus interventricularis anterior und bei ca. je einem Viertel am Ramus circumflexus und der RCA. Die Zahl der Interventionen der Patienten an zwei oder drei Gefäßen in einer Sitzung sowie am Bypassgefäß ist in beiden Gruppen eher begrenzt. Ein signifikanter Unterschied beider Gruppen konnte nicht dargestellt werden ($p > 0,05$).

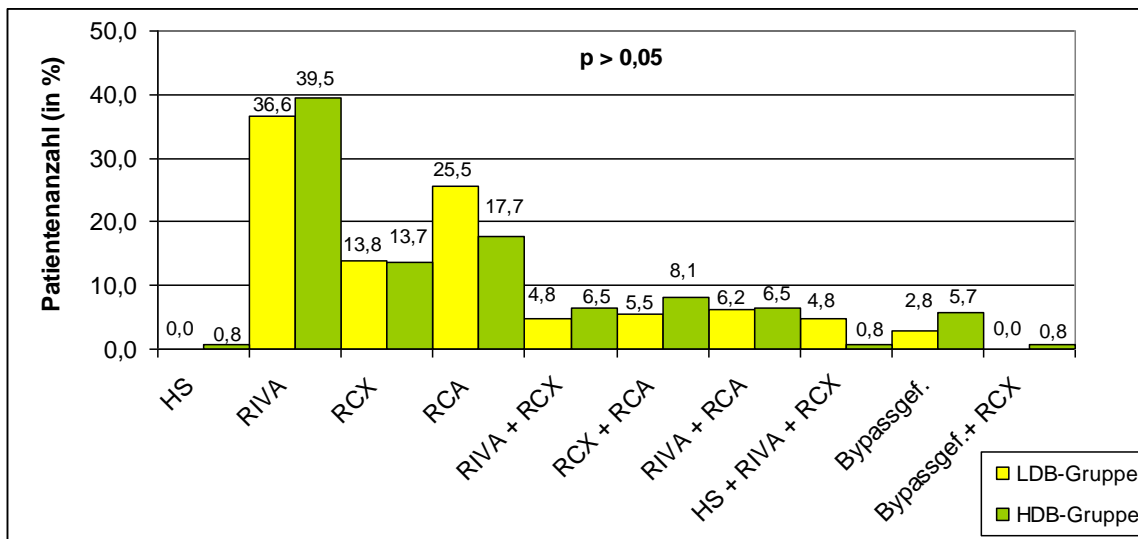


Abbildung 16: Zielgefäß

4.3.4 Koronarintervention

Die interventionellen Daten sind in Tabelle 11 und 12 dargestellt. Alle Koronarinterventionen wurden über einen 6-French-Führungskatheter durchgeführt. In der LDB-Gruppe erfolgte bei allen Patienten ein Zugang über die A. femoralis. In der HDB-Gruppe wurde bei einem Patienten der Zugangsweg über die A. radialis und bei einem Patienten über die A. brachialis gewählt.

Tabelle 11: Koronarintervention

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
Koronarintervention	Patientenanzahl (in %)		
Gefäßzugang			
• A. femoralis	145(100,0%)	122 (98,4%)	p>0,05
• A. radialis	0 (0,0%)	1 (0,8%)	-
• A. brachialis	0 (0,0%)	1 (0,8%)	-
alleinige Ballondilatation	0 (0,0%)	9 (7,3%)	-
Ballondilatation + Stentimplantation.	74 (53,6%)	67 (58,3%)	p>0,05
direkte Stentimplantation	64 (46,4%)	48 (41,7%)	p>0,05
Stentanzahl (Gesamtzahl)			
• 1	78 (53,8%)	70 (56,5%)	p>0,05
• 2	43 (29,7%)	33 (26,6%)	p>0,05
• 3	12 (8,3%)	12 (9,7%)	p>0,05

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
• 4	4 (2,8%)	0 (0,0%)	-
• 5	1 (0,7%)	0 (0,0 %)	-
Stentart			
• DES	0 (0,0%)	16 (13,9%)	-
• BMS	78 (56,5%)	54 (47,0%)	p>0,05
• DES + BMS	0 (0,0%)	8 (7,0 %)	-
• DES + DES	0 (0,0 %)	7 (6,0%)	-
• BMS + BMS	60 (43,5%)	30 (26,1%)	p=0,003
Durchschnittliche Gesamtstentlänge in mm	20,3 ± 9,20	25,4 ± 14,5	p=0,001
Durchschnittlicher Stentdurchmesser in mm	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,5	p > 0,05
Bypassoperation			
• sofort	7 (4,8%)	0 (0,0%)	-
• elektiv	4 (2,8%)	4 (3,2%)	p = 0,077

In der LDB-Gruppe erhielten 64 Patienten (46,4%) eine direkte Stentimplantation sowie 74 Patienten (53,6%) eine Stentimplantation in Kombination mit einer Ballondilatation. Eine direkte Stentimplantation erfolgte in der HDB-Gruppe bei 48 Patienten (41,7%), eine kombinierte Intervention in 67 Fällen (58,3%). Bei 9 Patienten (7,2%) in der zweiten Gruppe erfolgte eine alleinige Ballondilatation. Erwähnenswert sei, dass in der LDB-Gruppe 4 Patienten (2,8%) 4 Stents und 1 Patient (0,7%) 5 Stents in einer Sitzung erhielten, bei diesen Patienten wurden nur BMS eingesetzt. Ab 2004 kam es zum Einsatz der beschichteten Stents (DES) in der HDB-Gruppe, die auch in Kombination mit BMS implantiert wurden.

Beim Einsatz der Stents wurde die durchschnittliche Gesamtlänge dokumentiert, hier stellten wir einen signifikanten Unterschied (p=0,001) fest. Die Gesamtlänge der implantierten Stents war in der HDB-Gruppe mit 25,4 ± 14,5 mm höher als in der LDB-Gruppe (20,3 ± 9,2 mm). Bezüglich der Analyse des durchschnittlichen Stentdurchmessers konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Bei insgesamt 15 Patienten war eine Bypass-Operation notwendig, davon unterzogen sich in der LDB-Gruppe 7 Patienten (4,8 %) einer sofortigen und 4 (2,8%) einer elektiven Operation. In der zweiten Gruppe kam es zu keiner unverzüglichen Bypassoperation, 4 Patienten (3,2%) wurden elektiv operiert. Zwischen beiden Gruppen stellt sich ein tendenzieller Unterschied von p=0,77 dar.

Tabelle 12: Punktionsverschluss/Kompressionszeit nach PCI

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
	Patientenanzahl (in %)		
Punktionsverschluss			
• Druckverband	1 (0,7%)	1 (0,8%)	p>0,05
• Femostopp	34 (23,5%)	22 (17,7%)	p>0,05
• Angio-Seal	106 (73,1%)	60 (48,4%)	p=0,046
• Perclose	4 (2,8%)	41 (33,1%)	p=0,001
Kompressionszeit nach Verschluss			
• bis 6 h	110 (75,9%)	91 (73,4%)	p>0,05
• > 6 h	35 (24,1%)	33 (26,6%)	p>0,05

Bei der Anwendung der Verschlussysteme Angio-Seal und Perclose ergaben sich deutliche Unterschiede. In der Gruppe mit der Niedrig-Bolusdosis von Tirofiban wurde das Verschlussystem Angio-Seal (106; 73,1%) favorisiert, in der HDB-Gruppe wurde dieser Gefäßverschluss nur bei 60 Patienten (48,4%) angewandt (p=0,046). Ein deutlicher Trend zum Nahtverschlussystem mit Perclose stellte sich in der HDB-Gruppe (41; 33,1 %) dar, dieses wurde in der ersten Gruppe nur bei 4 Patienten (2,8%) angewandt. Ein signifikanter Unterschied von p=0,001 liegt vor.

Nach Einsatz der Punktionsverschlusssysteme erfolgte ein Kompressionsverband der Punktionsstelle, die Länge der Kompressionszeiten (bis 6 h; >6 h) war in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied (p>0,05).

4.4 Prä-/peri-/postinterventionelle medikamentöse Therapie bei Patienten mit ACS

4.4.1 Thrombozytenaggregationshemmung und Heparin

In Tabelle 13 wird die antikoagulatorische Begleitmedikation dargestellt.

Prähospital (durch Notarzt, Hausarzt) oder im Krankenhaus (Notaufnahme, Herzkatheterlabor) erhielten alle Patienten mit ACS in der LDB-Gruppe 500 mg Acetylsalicylsäure intravenös, in der HDB-Gruppe 116 Patienten (93,6%).

Tabelle 13: Thrombozytenaggregationshemmung und Heparin

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
Thrombozytenhemmung und Heparin	Patientenanzahl (in %)		
i.v. Aspisol 500 mg	145 (100,0%)	116 (93,6%)	p>0,05
i.v. Heparin 5000 I.E.	145 (100,0%)	124 (100,0%)	p>0,05
Clopidogrel			
• 300 mg	145 (100,0%)	124 (100,0%)	p>0,05
• 600 mg	0 (0,0 %)	10 (8,1%)	p=0,001
i.v. Tirofiban – Infusionsdauer			
• bis 14 h	18 (12,4%)	47 (37,9%)	p=0,001
• > 14 h	127 (87,6%)	77 (60,5%)	p=0,001
i.v. UFH - Σ Pat.anzahl	140 (96,6%)	121 (97,6%)	p>0,05
i.v. UFH - Infusionsdauer			
• bis 14 h	13 (9,3%)	45 (36,3%)	p=0,001
• > 14 h	127 (90,7%)	76 (61,3%)	p=0,001
s.c. LMWH	28 (19,3%)	3 (2,4%)	p=0,001
ausschließlich i.v. UFH	117 (80,7%)	119 (96,0%)	p>0,05
initial s.c. LMWH, dann i.v.UFH	23 (15,9%)	2 (1,6%)	p=0,001
ausschließlich s.c. LMWH	5 (3,5%)	1 (0,8%)	p>0,05
i.v. Bivalirudin	-	2 (1,6%)	-

Bei 8 Erkrankten bestand bereits eine ambulante orale Dauermedikation mit ASS. 5000 Einheiten Heparin i.v. wurden allen Patienten beider Gruppen entweder prähospital oder im Krankenhaus appliziert. Allen Patienten wurde eine loading dose Clopidogrel von 300 mg oral verabreicht, in der HDB-Gruppe bei 10 Patienten (8,1%) mit höherer Dosis von 600 mg.

In der LDB-Gruppe erhielten 28 Patienten (19,3%) s.c. niedermolekulares Heparin, davon 23 (15,9%) initial s.c. LMWH, dann i.v. UFH und 5 (3,4%) ausschließlich s.c. LMWH, in der HDB-Gruppe lag die Zahl bei 3 (2,4%) davon bekamen 2 Patienten (1,6%) kombiniert initial s.c. LMWH, dann i.v. UFH und 1 Patient (0,8%) erhielt ausschließlich LMWH s.c. 2 Patienten (1,6%) nahmen an der Acuity-Studie teil (diese erhielten Bivaluridin i.v.). In der LDB-Gruppe wurde bei deutlich mehr Patienten gewichtsadaptiert s.c. LMWH (Enoxaparin) appliziert (p=0,001).

4.4.2 Postinterventionelle Entlassungsmedikation

Die postinterventionelle Entlassungsmedikation wird in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Postinterventionelle Entlassungsmedikation

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
Postinterventionelle Entlassungsmediaktion	Patientenanzahl (in %)		
Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulation			
• ASS 100 mg	144 (99,3%)	121 (97,6%)	p>0,05
• Clopidogrel 75 mg	144 (99,3%)	124 (100,0%)	p>0,05
• Zeitbegrenzung - 2 Wochen	0 (0,0%)	1 (0,8%)	-
• 4 Wochen	4 (2,8%)	2 (1,6%)	p>0,05
• 12 Wochen	132 (91,0%)	27 (21,8%)	p=0,001
• 24 Wochen	8 (5,5%)	16 (12,9%)	P=0,052
• 36 Wochen	0 (0,0%)	75 (60,5%)	-
• lebenslang	0 (0,0%)	3 (2,4%)	-
• Ticlopidin 250 mg	1 (0,7%)	0 (0,0%)	-
• ASS 100 mg + Phenprocoumon	0 (0,0%)	1 (0,8%)	-
• Clopidogrel 75 mg + Phenprocoumon	5 (3,5%)	5 (4,0%)	p>0,05
• s.c. LWMH	14 (9,7%)	7 (5,7%)	p>0,05
• i.v. UFH	4 (2,8%)	0 (0,0%)	-
übrige Dauertherapie			
• Betablocker	120 (82,8%)	116 (93,6%)	p=0,009
• AT1-Blocker/ ACE-Hemmer	139 (95,9%)	102 (82,3%)	p=0,001
• AT1-Blocker	69 (47,6%)	19 (15,3%)	p=0,001
• ACE-Hemmer	70 (48,3%)	83 (67,0%)	p=0,003
• CSE-Hemmer	95 (65,5%)	119 (96,0%)	p=0,001
• Calciumantagonist	5 (3,5%)	12 (9,7%)	p=0,036

Hinsichtlich der weiteren oralen Einnahme der Medikation ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen. In der zeitlichen Begrenzung der Einnahme des Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel stellte sich eine deutliche Signifikanz mit p=0,001 dar. In der LDB-Gruppe erhielten die meisten Patienten (132; 91,0%) eine Empfehlung, bis 12 Wochen 75 mg Clopidogrel einzunehmen. In der HDB-Gruppe zeigte sich ein deutlicher Trend der Empfehlung einer längeren begrenzten

Einnahme bis 24 Wochen (16 Patienten; 12,9%) mit einem tendenziellen Unterschied von $p=0,052$. In der HDB-Gruppe nahmen 75 Patienten (60,5%) bis 36 Wochen Clopidogrel zusätzlich ein. In einem Fall (0,8%) wurde in der HDB-Gruppe eine Einstellung auf ASS und Phenprocoumon vorgenommen, Clopidogrel wurde nach 4 Wochen abgesetzt. In beiden Gruppen wurden jeweils 5 Patienten zunächst kombiniert auf Clopidogrel und Phenprocoumon eingestellt, davon sollten in der zweiten Gruppe 3 Patienten (2,4%) Clopidogrel lebenslang zusätzlich einnehmen. In der LDB-Gruppe wurden 14 Patienten (9,7%) mit niedermolekularem Heparin (LMWH) und 4 Patienten (2,8%) mit unfractioniertem Heparin (UFH) entlassen. In der zweiten Gruppe erhielten 7 Patienten (5,7%) LMWH zum Entlassungszeitpunkt. Die Gründe dafür waren das Auftreten einer absoluten Arrhythmie bei VH-Flimmern mit nachfolgender Empfehlung einer oralen Antikoagulation bzw. aus thromboprophylaktischen Sicherheitsgründen (Immobilität, Z. n. Pneumonie) wurde s.c. Enoxaparin weiter appliziert.

Bei der Betablockermedikation fanden wir einen signifikanten Unterschied von $p=0,009$. In der LDB-Gruppe nahmen 120 Patienten (82,8%) und in der zweiten Gruppe 116 (93,6%) einen Betablocker zum Untersuchungszeitpunkt der Daten ein. Bei der Aufschlüsselung der ACE-Hemmer-/AT1-Blockereinnahme ergab sich folgende Verteilung:

In der LDB-Gruppe erhielten 69 Patienten (47,6%) einen ATI-Rezeptorantagonisten und in der HDB-Gruppe 19 Patienten (15,3%), ein signifikanter Unterschied konnte festgestellt werden ($p=0,001$). Auch bezüglich der ACE-Hemmereinnahme ließ sich eine Signifikanz ermitteln ($p=0,002$). 70 Patienten (48,3 %) der LDB-Gruppe und 83 Patienten (67,0%) der Gruppe mit Hoch-Bolusdosis von Tirofiban sollten einen ACE-Hemmer einnehmen.

Bezüglich der CSE-Hemmereinnahme konnten wir eine signifikant höhere Anzahl in der zweiten Gruppe feststellen.

4.5 Ergebnisse der PCI bei Patienten mit ACS

4.5.1 Koronarstenosen vor und nach der Intervention

Bei der Studie wurden die durchschnittlichen Stenosen der Gefäße sowie des Bypassgefäßes vor und nach der Intervention ermittelt und verglichen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Koronarstenosen vor und nach der Intervention

Durchschnittliche Stenose	LDB-Gruppe n=145		HDB-Gruppe n=124		p- Value	
	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
Gefäß						
Hauptstamm	-	-	92%	0%	-	-
RIVA u. Seitenäste	93%	3%	92%	3%	p>0,05	p>0,05
RCX u. Seitenäste	93%	3%	92%	9%	p>0,05	p>0,05
RCA u. Seitenäste	91%	4%	90%	4%	p>0,05	p>0,05
Bypassgefäß	99%	14%	92%	14%	p=0,058	p>0,05
Σ Ø aller Stenosen	94%	6%	92%	6%	p>0,05	p>0,05

Beim Vergleich konnte lediglich ein tendenzieller Unterschied ($p=0,058$) in der durchschnittlichen Stenoserate des Bypassgefäßes vor der Intervention zwischen beiden Gruppen dargestellt werden, in der LDB-Gruppe lag die Stenose bei 99% und in der HDB-Gruppe bei 92%. In beiden Gruppen konnten wir nach der Intervention durchschnittliche Stenosen in allen Gefäßbereichen unter 20% feststellen.

4.5.2 TIMI-Fluss vor und nach der Intervention

In Tabelle 16 sind die TIMI-Flüsse bei den Patienten mit ACS in der infarktrelevanten Koronararterie vor und nach der PCI angegeben.

Bei der Auswertung der TIMI-Flüsse vor der Intervention, insbesondere zur Beurteilung der Effizienz der Intervention, konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Tabelle 16: TIMI-Fluss vor und nach Intervention

	LDB-Gruppe n=145		HDB-Gruppe n=124		p - Value	
	Patientenanzahl (in %)					
TIMI- Fluss	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
0	51 (35,2%)	0 (0,0%)	31 (25,0%)	0 (0,0%)	p>0,05	-
1	26 (17,9%)	4 (2,8%)	21 (16,9%)	0 (0,0%)	p>0,05	-
2	26 (17,9%)	23 (15,9%)	25 (20,2%)	19 (15,3%)	p>0,05	p>0,05
3	43 (29,7%)	118 (81,4%)	47 (37,9%)	105 (84,7%)	p>0,05	p>0,05
Ø	1,4	2,8	1,7	2,8	p>0,05	p>0,05

In beiden Gruppen stellte sich bei einer großen Anzahl der Patienten nach der Akut-PCI ein Perfusionsgrad 3 nach der Eröffnung des stenosierten Gefäßes dar. In der LDB-Gruppe fanden wir jedoch insgesamt 4 Patienten (2,8%) mit einem TIMI-Fluss von 1.

4.5.3 Wechsel auf den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab

Abbildung 17 demonstriert den notwendigen Wechsel auf den GP-IIb/IIIa-RA Abciximab.

Bei der Untersuchung konnten wir feststellen, dass in der LDB-Gruppe bei 5 Patienten (3,5%) infolge Ineffektivität der low dose Therapie mit Tirofiban (No-Reflow, Slow flow) auf den GP-IIb/IIIa-RA Abciximab gewechselt wurde. In der HDB-Gruppe war kein Wechsel notwendig (Abbildung 17).

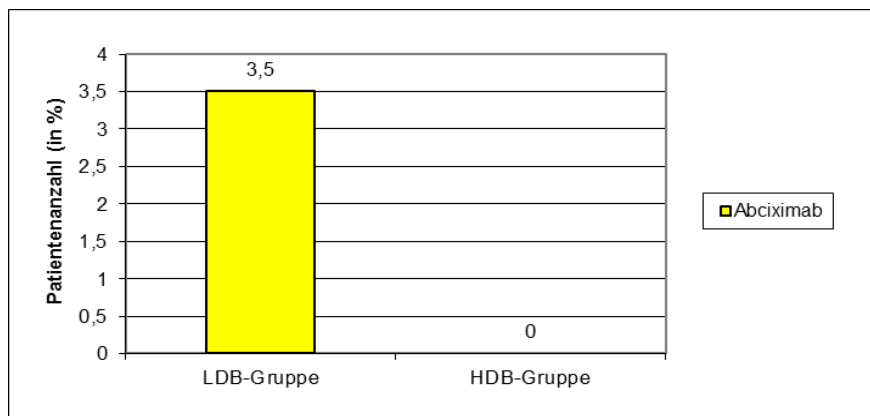


Abbildung 17: Wechsel auf Abciximab infolge Versagen der LDB-Therapie

4.5.4 Myokardnekrose

4.5.4.1 CK,CK-MB, Troponin

In Tabelle 17 wurden die Myokardnekroseparameter vor und nach Intervention dokumentiert.

Tabelle 17: Myokardnekrose (Laborparameter)

Laborparameter	LDB-Gruppe n=145		HDB-Gruppe n=124		p - Value
	Mittelw.	Anzahl (in %)	Mittelw.	Anzahl (in %)	
CK - Aufnahme	960,9	88 (60,7%)	852,1	53 (42,7%)	p>0,05
CK - Max.	1514,0	115 (79,3%)	1075,2	74 (59,9%)	p=0,002
CK-MB-Aufnahme	114,4	74 (51,0%)	135,0	38 (30,6%)	p>0,05
CK-MB - Max.	163,3	103 (71,0%)	127,5	63 (50,8%)	p=0,005
Troponin-Aufnahme	1,2	76 (52,4%)	1,3	63 (50,8%)	p>0,05
Troponin - Max.	2,3	40 (27,6%)	1,1	32 (25,8%)	p=0,003

Bezüglich der bei Aufnahme bestimmten Nekroseparameter CK, CK-MB sowie Troponin bestanden keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (p>0,05). Bei Kontrolle dieser Parameter zur Verlaufsbeurteilung konnten wir im Anstieg der Nekroseparameter signifikante Unterschiede feststellen. In der LDB-Gruppe stieg der mittlere CK-Wert auf 1514,0 U/l, in der HDB-Gruppe auf nur 1075,2 U/l, die Signifikanz liegt bei p=0,002. Auch die CK-MB stieg in der ersten Gruppe mit Niedrig-Bolusdosis von Tirofiban signifikant höher (p=0,005) im Vergleich zur zweiten Gruppe an. Ebenfalls stellte sich bei der Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeit im Troponinanstieg mit p=0,003 ein deutlicher Unterschied dar. In der Niedrig-Bolusdosis-Gruppe stieg im Verlauf das Troponin T von 1,2 ng/ml auf 2,3 ng/ml an, in der Hoch-Bolusdosis-Gruppe war kein Anstieg zu verzeichnen.

4.5.5 Ejektionsfraktion

In Tabelle 18 wurden die Ejektionsfraktionen (als myokardialer Effizienzparameter) der nach Intervention durchgeführten Echokardiographie dokumentiert.

Tabelle 18: Ejektionsfraktion nach Intervention bei Patienten mit ACS

	LDB-Gruppe n=73	HDB-Gruppe n=95	p - Value
EF	Patientenanzahl (in %)		
<45%	23 (31,5%)	41 (43,2%)	p>0,05
≥45%	50 (68,5%)	54 (56,8%)	p>0,05
Mittelwert (%)	50,5%	46,7%	p>0,05

In der LDB-Gruppe wurde bei insgesamt 73 Patienten (50,3%) und in der HDB-Gruppe bei 95 Patienten (76,6%) eine Echokardiographie nach der Intervention durchgeführt. In beiden Gruppen lag bei ungefähr der Hälfte der Patienten eine EF nach der Intervention über 45% vor.

4.6 Postinterventionelle Komplikationen bei Patienten mit ACS

4.6.1 Kardiale (ischämische) Komplikationen

Die ischämischen Komplikationen postinterventionell sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Reinfarkt, frühe Stentthrombose, Re-PCI, Tod postinterventionell

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
	Patientenanzahl (in %)		
Reinfarkt	3 (2,1%)	4 (3,2%)	p>0,05
frühe Stentthrombose	3 (2,1%)	3 (2,4%)	p>0,05
Re-PCI	3 (2,1%)	3 (2,4%)	p>0,05
Kardialer Tod	0 (0,0%)	1 (0,8%)	-

In beiden Gruppen traten 3 frühe Stentthrombosen auf, die zum Infarkt führten, es erfolgte in allen Fällen eine sofortige Re-PCI. In der HDB-Gruppe konnte ein zusätzlicher Infarkt mit nachfolgender Herzinsuffizienz und tödlichem Ausgang nachgewiesen werden. Bei zwei Reinfarkten aufgrund der Stentthrombose entwickelte sich in dieser Gruppe ein kardiogener Schock. In der LDB-Gruppe trat bei einem Reinfarkt eine Herzinsuffizienz auf. Statistisch traten bezüglich der ischämischen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden

Gruppen auf. Hinsichtlich des Auftretens von kardialen Komplikationen im Verlauf wie Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Herzrhythmusstörungen (absolute Arrhythmie bei VH-Flimmern, ventrikuläre Tachykardie) ließen sich keine signifikante Unterschiede nachweisen.

4.6.2 Nichtkardiale Komplikationen

Das postinterventionelle Auftreten von Pneumonien und Lungenembolien wurde in Tabelle 20 erfasst.

Tabelle 20: Pneumonie, Lungenembolie, Tod postinterventionell

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
	Patientenanzahl (in %)		
Pneumonie	6 (4,1%)	3 (2,4%)	p>0,05
Lungenembolie	2 (1,4%)	1 (0,8%)	p>0,05
nichtkardialer Tod	0 (0,0%)	1 (0,8%)	-

In der LDB-Gruppe traten 6 (4,1%) und in der HDB-Gruppe 3 (2,4%) Fälle einer Pneumonie auf. In Gruppe 2 verstarb ein Patient aufgrund einer Pneumonie. Ein statistischer Vergleich ergab keine Signifikanz (p>0,05). Eine Lungenembolie trat bei insgesamt 3 (2,2%) aller Patienten auf.

4.6.3 Blutungskomplikationen

4.6.3.1 Zusammenfassung aller Blutungskomplikationen

In Abbildung 18 wurden die Zahl aller Blutungskomplikationen (minimal-, minor-und major-Blutungen) mit notwendigen Transfusionen dargestellt. In der LDB-Gruppe traten insgesamt 8 Blutungen (5,5%) auf. In der HDB-Gruppe konnten wir 20 Blutungen (16,1%) nachweisen. Die Differenz ist signifikant (p=0,005). In der ersten Gruppe erfolgten therapeutisch 2 Transfusionen (1,4%), in der zweiten Gruppe 3 Transfusionen (2,4%). Ein signifikanter Unterschied bezüglich dieser Therapie liegt nicht vor (p>0,05). Todesfälle infolge Blutungskomplikationen traten nicht auf.

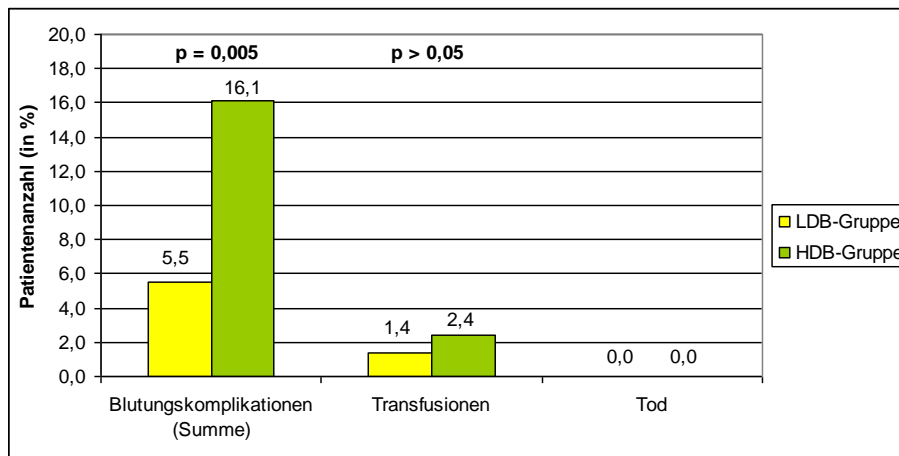


Abbildung 18: Blutungskomplikationen (Gesamtzahl) und notwendige Transfusionen

4.6.3.2 Organblutungen

In Tabelle 21 wurde das Auftreten von Organblutungen dokumentiert.

In der LDB-Gruppe kam es zu 2 gastrointestinalen Blutungen (1,4%), die gastroscopisch gesichert wurden, therapeutisch erfolgten Transfusionen. In der HDB-Gruppe wurde klinisch eine gastrointestinale Blutung gesichert, es erfolgte eine klinische Verlaufsbeobachtung.

Tabelle 21: Organblutungen postinterventionell

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
Organblutungen	Patientenanzahl (in %)		
Gastrointestinale Blutung			
• minor	2 (1,4%)	1 (0,8%)	p>0,05
• major	0	0	-
Diagnostik			
• Gastroskopie	2 (1,4%)	0	-
Therapie			
• Transfusion	2 (1,4%)	0	-
• keine	0	0	-
Intrakranielle Blutung			
• major	0	0	-
Retroperitoneale Blutung			
• minor	0	0	-
• major	0	2 (1,6%)	-

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
Diagnostik			
• CT	0	2 (1,6%)	-
Therapie			
• Transfusion	0	2 (1,6%)	-
• keine	0	0	-
Blutung aus Nase/Mundhöhle			
• minor	0	2 (1,6%)	-
Diagnostik			
• keine	0	2 (1,6%)	-
Therapie			
• Transfusion	0	0	-
• keine	0	2 (1,6%)	-

Des Weiteren kam es in dieser Gruppe zu 2 retroperitonealen Blutungen (1,6%), die mit dem bildgebenden Verfahren einer Computertomographie gesichert wurden. In diesen Fällen erhielten die Patienten Transfusionen. Schleimhautblutungen aus dem Mundhöhlen- und Nasenbereich konnten bei 2 Patienten (1,6%) festgestellt werden. Signifikante Unterschiede traten bei diesen geringen Patientenzahlen nicht auf ($p>0,05$).

4.6.3.3 Blutungs- und periphere Komplikationen an der Punktionsstelle

Die Blutungs- und peripheren Komplikationen an der Punktionsstelle sind in Tabelle 22 aufgeführt. Hier wurden die Patienten erfasst, bei denen das Auftreten eines großflächigen Hämatoms, einer Sickerblutung oder Nachblutung im Bereich der Punktionsstelle dokumentiert wurde. In der LDB-Gruppe ließen sich 6 (4,1%) und in der HDB-Gruppe mit 15 (12,1%) signifikant mehr Blutungskomplikationen nachweisen. Neben einer verlängerten Kompression war eine Neuanlage eines Gefäßdruckverbandes bei 3 Patienten (2,4%) in Gruppe 2 notwendig. Ein Patient der Gruppe mit Hochbolusdosis-Tirofiban erhielt infolge der Blutungskomplikation eine Bluttransfusion.

Tabelle 22: Blutungs- und periphere Komplikationen an der Punktionsstelle postinterventionell

	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
	Patientenanzahl n (in %)		
Blutungskomplikationen			
• minimal	6 (4,1%)	12 (9,7%)	p=0,088
• minor	0 (0,0%)	3 (2,4%)	-
• Σ	6 (4,1%)	15 (12,1%)	p=0,029
Diagnostik			
• keine	0 (0,0%)	10 (8,1%)	-
• Doppler-Duplexsonographie	6 (4,1%)	5 (4,0%)	p>0,05
Therapie			
• verlängerte Kompression	6 (4,1%)	11 (8,9%)	p>0,05
• Neuanlage Druckverband	0 (0,0%)	3 (2,4%)	-
• Transfusion	0 (0,0%)	1 (0,8%)	-
periphere Komplikationen			
• AV - Fistel	2 (1,4%)	1 (0,8%)	p>0,05
• Aneurysma spurium	8 (5,5%)	2 (1,6%)	p=0,069
Diagnostik			
• Doppler-Duplexsonographie	10 (6,9%)	3 (2,4%)	p=0,095
Therapie			
• Kompression	10 (6,9%)	3 (2,4%)	p=0,095
• chirurgische Intervention	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Bezüglich des Auftretens von peripheren Komplikationen konnten wir in der LDB-Gruppe bei 8 Patienten (5,5%) ein Aneurysma spurium nachweisen, in der zweiten Gruppe bei 3 Patienten (1,6%). In beiden Gruppen war die Anzahl von AV-Fisteln niedrig.

Es erfolgte in allen Fällen eine Doppler-Duplexsonographie zur Objektivierung der Diagnose.

4.6.3.3.1 Zusammenhang zwischen Art des Gefäßverschlusses und Blutungs- und peripherer Komplikationen an der Punktionsstelle

In Tabelle 23 wird der Zusammenhang zwischen Art des Gefäßverschlusses und auftretenden Blutungs- bzw. peripheren Komplikationen dargestellt.

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen Gefäßverschluss und Blutungs-/peripheren Komplikationen

Punktionsverschluss	Blutungs-/periphere Komplikation	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
		Patientenanzahl n (in %)		
Femostopp		34 (23,4%)	22 (17,7%)	
	minimal/minor-Blutung	2 (5,9%)	1 (4,5%)	p>0,05
	AV-Fistel	1 (2,9%)	1 (4,5%)	p>0,05
	Aneurysma spurium	4 (11,8%)	1 (4,5%)	p>0,05
Angio-Seal		106 (73,1%)	60 (48,4%)	
	minimal/minor-Blutung	4 (3,8%)	8 (13,3%)	p=0,061
	AV-Fistel	1 (0,9%)	0 (0,0%)	-
	Aneurysma spurium	4 (3,8%)	0 (0,0%)	-
Perclose		4 (2,8%)	41 (33,1%)	
	minimal/minor-Blutung	0 (0,0%)	6 (14,6%)	-
	AV-Fistel	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
	Aneurysma spurium	0 (0,0%)	1 (2,4%)	-

Nach Verwendung des hydropneumatischen Gefäßverschlusses Femostopp ließ sich kein Unterschied beim Auftreten von Komplikationen zwischen beiden Gruppen darstellen. Bei Einsatz des Verschlusssystems Angio-Seal ließen sich in der HDB-Gruppe tendenziell signifikant mehr Blutungen nachweisen. Unter dem Nahtverschlusssystem Perclose fanden wir nur in dieser Gruppe 6 Patienten (14,6%) mit Blutungskomplikationen.

4.6.3.3.2 Organblutungen und Blutungskomplikationen/periphere Komplikation an der Punktionsstelle unter Berücksichtigung der begleitenden anti-koagulatorischen Therapie und der unterschiedlichen Tirofibandosierungen

In Tabelle 24 wurden die Komplikationen bezüglich der begleitenden anti-koagulatorischen Therapie und der unterschiedlichen Tirofibandosierungen aufgeschlüsselt.

Tabelle 24: Organblutungen und Blutungs-/periphere Komplikation an Punktionsstelle unter Berücksichtigung der begleitenden antikoagulatorischen Therapie

Antikoagulation	Blutungsart/Komplikation	LDB-Gruppe n=145	HDB-Gruppe n=124	p - Value
		Patientenanzahl (in %)		
ausschließlich i.v. UFH		117 (80,7%)	119 (96,0%)	
	Organblutung	2 (1,7%)	5 (4,2%)	p>0,05
	Blutung an Punktionsstelle	4 (3,4%)	13 (10,9%)	p=0,071
	periphere Komplikation	6 (5,1%)	3 (2,5%)	p>0,05
initial s.c. LMWH und nachfolgend i.v. UFH		23 (15,9%)	2 (1,6%)	
	Organblutung	0	0	-
	Blutung an Punktionsstelle	2 (8,7%)	1 (50,0%)	p>0,05
	periphere Komplikation	5 (21,7%)	0	-
ausschließlich s.c. LMWH		5 (3,5%)	1 (0,8%)	
	Organblutung	0	0	-
	Blutung an Punktionsstelle	0	1 (100,0%)	-
	periphere Komplikation	0	0	-
Bivalirudin i.v			2 (1,6%)	
	Organblutung	-	0	-
	Blutung an Punktionsstelle	-	0	-
	periphere Komplikation	-	0	-

Unabhängig von den verschiedenen Bolusdosierungen mit Tirofiban fanden wir in beiden Gruppen bei den Patienten, die ausschließlich i.v. UFH erhielten, vermehrt Organblutungen, Blutungen an der Punktionsstelle und periphere Komplikationen. Ein tendenzieller Unterschied lag jedoch in beiden Gruppen beim Auftreten von Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle (p=0,071) vor, sie waren häufiger in der HDB-Gruppe nachweisbar. Bei Anwendung von s.c. LMWH und i.v. UFH fanden wir in der LDB-Gruppe eine höhere Anzahl von peripheren Komplikationen, Blutungen an der Punktionsstelle traten insgesamt in beiden Gruppen in nichtsignifikanter geringer Anzahl auf. Bei angewandter s.c. gewichtsadaptierter LMWH-Therapie stellten sich insgesamt wenig Komplikationen dar, bei Anwendung von Bivalirudin i.v. traten keine Komplikationen auf.

4.6.3.4 Deskriptive Analyse von Risikomerkmalen für das Auftreten von Blutungskomplikationen

Nachfolgend wurden die Blutungskomplikationen bei bestimmten Risikomerkmalen wie weibliches Geschlecht, höheres Alter (≥ 70 Jahre), niedriger BMI ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$), Niereninsuffizienz und Thrombozytopenie ($\leq 140 \text{ Gpt/l}$) sowie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus untersucht.

Des Weiteren wurde das Augenmerk auf die unterschiedlichen Tirofibanbolusdosierungen und die jeweilige Heparintherapie gelegt (unfraktioniert i.v., initial s.c. LMWH, nachfolgend i.v. unfraktioniertes Heparin sowie ausschließlich s.c. LMWH).

4.6.3.4.1 Risikomerkmale Demographie und Komorbidität bei Auftreten von Organblutungen

In der Tabelle 25 (siehe Anhang 2) ist das Auftreten von Organblutungen unter Berücksichtigung demographischer Angaben und der Komorbidität der Patienten mit ACS aufgeführt.

Der Vergleich des Auftretens von Komplikationen in Abhängigkeit von einem Merkmal ergab, dass bei den Frauen im höheren Alter (≥ 70 Jahre) sowie insbesondere bei Niereninsuffizienz Blutungskomplikationen häufiger auftraten. Bei insgesamt 49 Patienten (18,2%) mit einem BMI von $< 25 \text{ kg/m}^2$ konnten wir nur 1 Blutungskomplikation (2,0%) feststellen. 6 Organblutungen (3,2%) traten bei Patienten mit einem Hypertonus auf.

Bei den 14 Patienten (11,4%), die eine Thrombozytopenie aufwiesen, fanden wir keine Blutung an den Organen.

4.6.3.4.2 Risikomerkmale Heparintherapie und Thrombozytenaggregationshemmer bei Auftreten von Organblutungen

Die Tabelle 26 (siehe Anhang 3) stellt die Häufigkeit von Organblutungen bei Einsatz der Heparintherapie (UFH, LMWH) und der Niedrig- und Hoch-Dosis -Therapie mit Tirofiban dar.

Insgesamt trat bei 7 (3,0%) von 236 Patienten (87,7%), die unfraktioniertes Heparin i.v. erhielten, eine Organblutung auf. Bei den 124 Patienten, die einen Hochbolusdosis von Tirofiban (25 µg/kg Körpergewicht i.v.) erhielten, ließ sich bei 5 Patienten (4,0%) und bei den Patienten mit Niedrigbolusdosis bei 2 Patienten (1,4%) eine Blutung nachweisen. Hier lässt sich feststellen, dass die Anwendung von unfraktioniertem Heparin i.v. und die HDB-Dosis von Tirofiban das Risiko von Organblutungen erhöhte. Nach Anwendung von initial s.c. LMWH, nachfolgend unfraktioniertem Heparin i.v. sowie ausschließlicher s.c. Anwendung von LMWH traten keine Organblutungen auf.

4.6.3.4.3 Risikomerkmale Demographie und Komorbidität bei Auftreten von Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle

Das Auftreten von Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle unter Berücksichtigung der Risikomerkmale Demographie und Komorbidität ist in Tabelle 27 (siehe Anhang 3) aufgeführt.

Bei dieser Analyse wurden ausschließlich die Blutungskomplikationen (minimal-/minor-Blutungen) an der Punktionsstelle berücksichtigt. Die Auswertung dieser deskriptiven Analyse ergab Tendenzen. Von 78 Frauen erlitten 8 (10,3%) eine Blutungskomplikation an der Punktionsstelle. Bei Patienten mit einem BMI <25 kg/m² zeigten 5 (8,8%) von 49 Patienten eine Blutung. Patienten über 70 Jahre wiesen in 9 von 95 Fällen (9,5%) eine Blutung auf und bei 5 von 57 Patienten mit Niereninsuffizienz (21,2%) trat ebenfalls diese Blutungskomplikation auf. 9 von 69 (13,0%) der Patienten mit Diabetes mellitus zeigten eine Blutungskomplikation an der Punktionsstelle. Bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus war in 17 von 186 Fällen (9,1%) eine Blutung nachweisbar. So konnten wir zu den üblichen Risikomerkmale nachweisen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus häufiger Blutungen an der Punktionsstelle vorhanden waren. Ein deutliches Risiko einer Blutung an der Punktionsstelle war bei den Patienten mit einer Thrombozytopenie nachzuweisen. Von den 14 Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 140 Gpt/l zeigten 3 (21,4%) eine periphere Blutungskomplikation.

4.6.3.4.4 Risikomerkmale Heparintherapie und Thrombozytenaggregationshemmer bei Auftreten von Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle

In Tabelle 28 (siehe Anhang 5) wurden die Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle bei Einsatz der Heparintherapie (UFH, LMWH) und der Niedrig- und Hoch-Dosis-Therapie mit Tirofiban aufgezeichnet.

Zusammenfassend lässt sich darstellen, dass bei Anwendung der hohen Bolusdosis von Tirofiban (HDB – 25 µg/kg Körpergewicht i.v.) eine höhere Zahl von Patienten eine Blutung an der Punktionsstelle erlitten (15 Patienten, 12,1% innerhalb der HDB-Gruppe; 5,6% der Gesamtzahl der Patienten). In der LDB-Gruppe (Bolusdosis 10 µg/kg Körpergewicht i.v.) fanden wir bei 6 Patienten (4,1% innerhalb der Gruppe; 2,2% der Gesamtzahl der Patienten) eine Blutungskomplikation.

Bei Anwendung von initial s.c. LMWH und anschließend i.v. unfractioniertem Heparin stellte sich bei 3 von 25 Patienten (12,0%) eine Blutung dar. Von den 6 Patienten, die ausschließlich s.c. LMWH erhielten, wurde bei 1 Patienten (16,7% innerhalb dieser Gruppe) eine Blutung an der Punktionsstelle festgestellt. Betrachtet man den prozentualen Anteil dieser Patienten zur Gesamtzahl der Patienten (0,4%), ist dieser verhältnismäßig gering. Von den Patienten, die i.v. UFH erhielten, erlitten 16 (6,8%) eine Blutung im Bereich der Punktionsstelle (6,0% der Gesamtzahl der Patienten).

5 Diskussion

In Deutschland starben 2004 nahezu 62000 Menschen an den Folgen eines akuten Myokardinfarktes und etwa 84000 Menschen im Rahmen einer KHK. Damit lagen die koronare Herzkrankheit an erster und der akute Herzinfarkt an zweiter Stelle der Todesursache in Deutschland 2004 (120,130). Derzeit treten in Deutschland ca. 350000 bis 400000 akute Koronarsyndrome auf, davon etwa 280000 Herzinfarkte. Die Sterbeziffern am akuten Myokardinfarkt sind in Deutschland im Zeitraum von 1980 – 2005 rückläufig (bei Männern um 46,4%; bei Frauen um 23,7%). Die Mortalität des akuten Myokardinfarktes ist hoch, sie beträgt in den ersten 24 Stunden nach Infarkteintritt 30 - 60% (136).

Das akute Koronarsyndrom ist die akute klinische Manifestation der koronaren Herzkrankheit und pathomorphologisch durch eine akute myokardiale Ischämie infolge instabiler Koronarplaque beschrieben. Klinisch stellt sich in der Regel ein plötzlich auftretender thorakaler Schmerz dar, es gibt jedoch auch stumme Infarkte sowie atypische Beschwerden wie Übelkeit, Dyspnoe und Schwindel (besonders bei Diabetikern, Frauen und älteren Patienten). Eine weitere Diagnostik zur Objektivierung des Myokardinfarktes (12-Kanal-EKG, Bestimmung von laborchemischen Biomarkern einer myokardialen Zellschädigung) ist notwendig (2, 10, 115, 150, 151). Das akute Koronarsyndrom (ACS) wird nach seiner Manifestationsform in instabile Angina pectoris, NSTEMI (Nicht-ST-Hebungsinfarkt) und STEMI (ST-Hebungsinfarkt) sowie den plötzlichen Herztod (SCD) unterschieden. Die allgemeinen Therapieziele sind die Behandlung lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen, die Erhaltung der Ventrikelfunktion und die Verhinderung einer Herzinsuffizienz durch Minimierung der Infarktgröße. Die Versorgung der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom stellt hohe Anforderung an Diagnostik und Therapie. Bei dieser muss zwischen der unmittelbar nach Diagnosestellung einzuleitenden präklinischen und klinischen Therapie in einer entsprechenden Fachklinik unterschieden werden (70, 71).

Die klinische Behandlung besteht darin, ein weiteres intrakoronares Thrombuswachstum zu verhindern sowie bestehende Thromben zu beseitigen, um möglichst rasch eine vollständige und dauerhafte koronare Durchblutung zu

gewährleisten. Eine schnelle Wiedereröffnung des Gefäßes beim ST-Elevationsinfarkt (möglichst innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn) ist entscheidend, um relevante Myokardanteile zu retten. Bei einem Nicht-ST-Elevationsinfarkt verschließt der Thrombus das Gefäß oft nicht vollständig, d. h., es handelt sich um Patienten mit oft subtotalen Koronarstenosen, bei denen es intermittierend zu Verschlüssen kommt, oder um Patienten mit instabilen Plaques, bei denen periphere Embolien mit intermittierenden Verschlüssen der Koronarien auftreten. Nach neuen Leitlinien wird beim NSTEMI eine Einteilung in NSTEMI mit und ohne Risikomerkmale vorgenommen. Für das NSTEMI-ACS mit Risikomerkmale (therapierefraktäre Angina pectoris, Herzinsuffizienzzeichen, kardiogener Schock bzw. schwere Rhythmusstörungen) wird eine sofortige invasive Abklärung empfohlen, bei Risikofaktoren wie Troponin-Erhöhung, dynamische ST-Streckenveränderungen, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, EF <40%, frühe Postinfarktangina, frühere PCI innerhalb von 6 Monaten, frühere Bypassoperation und hoher Risikoscore innerhalb von 72 Stunden. Das NSTEMI-ACS ohne Risikomerkmale kann zunächst medikamentös behandelt werden (157).

Durch gezielte antikoagulatorische Maßnahmen gilt es, das Fortschreiten des thrombotischen Geschehens aufzuhalten. Das geschieht durch Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern sowie Antithrombinen (70, 71, 149).

Intrakoronare Thromben haben beim akuten Koronarsyndrom eine entscheidende Bedeutung. Thromben bestehen aus Fibrin und Thrombozyten. Die gerinnungshemmende Therapie ist in den letzten Jahren durch neue antithrombotische und plättchenhemmende Substanzen bereichert worden. Beim akuten Koronarsyndrom wird das Thienopyridin Clopidogrel gemeinsam mit ASS zur so genannten dualen Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt. Dieses Therapiekonzept führte in der PCI-CURE-Studie zu einer relativen Risikoreduktion von 31% bezüglich kardiovaskulärem Tod oder Myokardinfarkt (15, 70, 71, 102, 149, 152). Mit den Daten der CLARITY-Studie und der COMMIT-Studie wurde die Indikation auf das akute Koronarsyndrom mit ST-Hebung ausgedehnt. Eine noch stärkere Thrombozytenaggregationshemmung kann mit den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten erreicht werden. Die Gabe im Rahmen einer PCI führte zu einer deutlichen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse, so dass die GP-IIb/IIIa-RA parallel zur

dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel eingesetzt werden.

Die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten hemmen die fibrinvermittelte Aggregation aktivierter Thrombozyten und wirken so effektiv einer Thrombenentstehung entgegen. Zurzeit werden 3 verschiedene, intravenös zu verabreichende Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab, Tirofiban und Eptifibatide) eingesetzt. In zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit mit Reduktion der Ereignisrate wie Tod, nicht-tödliche Infarkte und dringliche Revaskularisierung des Zielgefäßes untersucht, z.B. CAPTURE, PRISM, PRISM PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B und GUSTO-IV-ACS (20, 28, 32, 87, 143).

Die PRISM- und PRISM-PLUS-Studien beschäftigten sich mit dem GP-IIb/IIIa-RA Tirofiban. Tirofiban reduzierte in Kombination mit Heparin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Heparin das Risiko für den kombinierten Endpunkt (Tod, neuer Myokardinfarkt oder refraktäre Ischämie). Der Vorteil der GP-IIb/IIIa-RA ist hierbei an eine frühe Revaskularisation gebunden, was die GUSTO-IV-ACS bestätigte. Die Studie beschäftigte sich mit der Wirkung von Abciximab bei Patienten mit ACS, bei denen keine frühe Revaskularisation geplant war. Die 30-Tagesraten von Tod und Myokardinfarkt waren unter Abciximab sogar tendenziell höher als unter Placebo. Das deutet daraufhin, dass die von einem invasivem Behandlungskonzept losgelöste GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockade nur gering wirksam ist (20, 66). Eine bedeutsame Studie ist die TARGET-Studie, die erstmals den direkten Vergleich zweier GP-IIb/IIIa-RA (Tirofiban und Abciximab) bei einer großen Anzahl von Patienten, die für eine Stentimplantation vorgesehen waren, gestattete. Die ischämischen Ereignisraten wurden durch Abciximab im 30 Tage Endpunkt signifikant besser reduziert als durch Tirofiban, das in dieser Studie in der gleichen Dosierung wie in der RESTORE-Studie (10 µg/kg Körpergewicht als Bolus, gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min) zur Anwendung kam. Nach 6 Monaten war der Vorteil für Abciximab nicht mehr feststellbar. Es schien, dass die angewandte niedrige Tirofiban-Dosis offenbar nur zu einer suboptimalen Thrombozytenaggregationshemmung und damit im Vergleich zu Abciximab vermutlich zu einer erhöhten Rate an periinterventionellen Komplikationen führte. Bei entsprechender Dosiserhöhung lässt sich jedoch die Thrombozytenaggregationshemmung auf über 90% steigern (82). Schneider et. al. befassten sich in zwei Studien an Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom und

PCI mit der Wirkung höherer Bolusdosierungen von Tirofiban (20 bis 25 µg/kg Körpergewicht als Bolus, gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min) und konnten feststellen, dass während der ersten Stunde nach Therapiebeginn eine Erhöhung der Bolusdosierung von Tirofiban von 10 auf 25 µg/kg zu höheren Tirofiban-Konzentrationen und einer entsprechenden höheren Thrombozytenaggregationshemmung führt (119). Auch Ernst et al. bestätigten eine periinterventionelle Thrombozytenaggregationshemmung über 80% mit der höheren Bolusdosierung (51). Weitere klinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit mit hoher Bolusdosierung von Tirofiban erfolgten durch Danzi et al. 2003 und 2004. Es wurden die Thrombozytenfunktion sowie das Blutungsrisiko und klinische Outcome nach 30 Tagen untersucht. In der ersten Studie konnte wiederum kurze Zeit nach Beginn der Therapie (10 min) eine Thrombozytenaggregationshemmung von 94,7% nachgewiesen werden. Schwere Blutungen und Thrombozytopenien konnten nicht beobachtet werden, Bluttransfusionen waren nicht erforderlich. Nach 30 Tagen traten 4,6% kardiovaskuläre Ereignisse auf. In der zweiten und dritten Studie befassten sich Danzi et al. mit der Wirkung der hohen Bolusdosierung von Tirofiban im Vergleich mit Abciximab. Die hohe Bolusdosierung von Tirofiban erwies sich als sicher und war im Vergleich mit Abciximab nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen oder Komplikationen an der Zugangsstelle verbunden. Die klinische Ereignisrate nach 30 Tagen war bei Abciximab geringfügig, aber statistisch nicht signifikant, höher. In der dritten Studie zeigten sich in beiden Gruppen nach Anwendung der Thrombozytenaggregationshemmer ähnliche Auswirkungen auf die angiographischen Ergebnisse sowie auf den linksventrikulären Wandbewegungsindex nach 30 Tagen. In der Tirofibangruppe traten weder schwere Blutungen noch schwere Thrombozytopenien auf, Bluttransfusionen waren nicht erforderlich. Die klinische Ereignisrate war nach 30 Tagen vergleichbar (38, 39, 40, 41, 42).

Valgimigli et al. untersuchten an 202 Patienten mit einer Hochrisiko-PCI die Sicherheit und Wirksamkeit der hohen Bolusdosierung von Tirofiban im Vergleich mit Placebo. Der kombinierte klinische Endpunkt wurde unter Tirofiban nach 185 Tagen signifikant seltener als unter Placebo erreicht. Dieser Effekt kam vor allem durch eine Reduktion periinterventioneller Ereignisse zustande. Auch konnte bestätigt werden, dass unter hoher Bolusdosierung weder schwere Blutungen noch schwere Thrombozytopenien auftraten, Bluttransfusionen waren nicht erforderlich (146, 147).

In unserer Arbeit wurden die Daten von insgesamt 269 konsekutiven Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom aufgenommen, die sich im Zeitraum von 2001 bis 2005 in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Rostock einer Akut-PCI mit entsprechender antithrombozytärer Begleitmedikation unterzogen. Diese Therapie bestand neben der Verabreichung von ASS, Heparin sowie Clopidogrel („Loading dose“) in der Applikation des Thrombozytenaggregationshemmers Tirofiban mit der niedrigen RESTORE-Dosis (LDB 10 µg/kg Körpergewicht i.v.) in der ersten Gruppe (LDB-Gruppe) und mit der hohen Bolusdosierung (HDB 25 µg/kg Körpergewicht i.v.) in der zweiten Gruppe (HDB-Gruppe). Anschließend erhielten die Patienten eine Erhaltungsinfusion von Tirofiban (0,15 µg/kg/min) sowie eine begleitende Heparinmedikation (unfraktioniert) mit entsprechender Infusionsdauer bzw. niedermolekulares Heparin (Enoxaparin 1 mg/kg s.c.). Die Daten umfassten weiterhin Angaben zur Demographie, Komorbidität, zu klinischen und laborchemischen Parametern. Es wurden Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur Aufnahme und Durchführung der PCI sowie deren angiographischen Ergebnisse und Art der Intervention aufgeführt. Besonderes Augenmerk wurde auf die Erfassung der Effizienz der thrombolytischen Therapie sowie der Blutungskomplikationen unter beiden Tirofiban-Dosierungen gelegt. Die Erfassung der Daten bezog sich auf den stationären Aufenthalt am Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur verglichen und diskutiert werden.

5.1 Charakteristika der Patienten mit ACS

In beiden Gruppen erlitten mehr Männer (ca. 70,0%) als Frauen (ca. 30,0%) ein akutes Koronarsyndrom, was den Literaturangaben entspricht. Frauen im höheren Alter (das Durchschnittsalter der Frauen in der LDB-Gruppe betrug 70,2 Jahre und in der HDB-Gruppe 67,8 Jahre) sind für einen akuten Myokardinfarkt prädisponiert. Das Durchschnittsalter der Männer lag in der Gruppe mit Niedrig-Dosis-Tirofibantherapie bei 61,2 und in der Gruppe mit Hoch-Dosis-Therapie bei 64,7 Jahren und somit >45 Jahren (Risiko-Lebensalter). Bezüglich familiärer Dispositionen ergab sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied. Diese beschriebenen Faktoren stellen die unbeeinflussbaren Risikofaktoren der Arteriosklerose dar (76).

Als weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren 1. Ordnung (beeinflussbare Risikofaktoren) konnten wir den arteriellen Hypertonus und die Hyperlipidämie mit über 60,0% in beiden Gruppen bestätigen. Ein Diabetes mellitus trat in 20,7% in der LDB-Gruppe und in 31,4% in der HDB-Gruppe auf. Der Risikofaktor Nikotin war mit ca. 36,0 % in beiden Gruppen vertreten, der Anteil früherer Raucher war in der HDB-Gruppe signifikant geringer ($p=0,035$) und lag hier nur bei 19,0% gegenüber 31,0% der ersten Gruppe; eine Rolle spielt vermutlich die zunehmende Aufklärung über das Risiko eines akuten Koronarsyndroms bei Nikotinabusus. Zum Beispiel haben stationäre Rehabilitationen nach Myokardinfarkt mit Vorträgen, Seminaren und Gesprächsgruppen Einfluss auf die Wahrnehmung der individuellen Risikofaktoren der Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass nach genannten Maßnahmen bei Entlassung ca. 15% der Patienten mit Zustand nach ACS nicht mehr rauchten.

Der BMI (Body Mass Index) zeigte sich in der Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppe und zwischen beiden Gruppen ohne Unterschied, der durchschnittliche BMI betrug ca. 28 kg/m². Ein BMI zwischen 18,5 – 24,9 kg/m² zeigt ein Normalgewicht, ≥ 25 kg/m² ein Übergewicht. Eine Präadipositas liegt bei 25,0 – 29,9 kg/m² vor, eine Adipositas Grad I bei 30,0 – 34,9 kg/m², Grad II bei 35,0 – 39,9 kg/m², ein BMI ≥ 40 kg/m² stellte ein Adipositas Grad III bzw. eine extreme Adipositas dar (76). Die Mehrzahl der 229 Patienten (85,3%) hatten einen BMI >25 kg/m² und waren somit übergewichtig. Die genannten Merkmale sind die entscheidenden Risikofaktoren einer Arteriosklerose (15, 57, 70, 71, 76). Die Risikofaktoren 2. Ordnung blieben in dieser Studie unberücksichtigt.

Bezüglich der Vormedikation konnten wir zwischen beiden Gruppen in der Einnahme von Thienopyridinen und Statinen signifikante Unterschiede ($p=0,001$ und $p=0,031$) ermitteln. In der LDB-Gruppe war der Anteil der Patienten mit Einnahme von Thienopyridinen höher, was sicherlich aus mehreren Studien, die in der Zeit von 2000 bis 2004 durchgeführt wurden, resultierte (19, 33, 53, 132). Die zusätzliche Gabe von Clopidogrel 75 zu ASS reduziert das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall bzw. kardiovaskulär bedingten Tod. Nach der ersten Euphorie dieses Therapieansatzes allgemein zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse kam in den nachfolgenden Jahren möglicherweise der wirtschaftliche Faktor zum Tragen, so dass ohne eindeutige Indikation Clopidogrel aufgrund des hohen Preises nicht weiter

verordnet wurde. Vermutlich ist deshalb die Einnahme von Clopidogrel in der HDB-Gruppe in der Vormedikation vor Auftreten des ACS geringer.

In den letzten Jahren hat sich in zahlreichen großen epidemiologischen Studien die Dyslipidämie als ein entscheidender Faktor für die Entstehung und Progression der koronaren Herzkrankheit erwiesen. In experimentellen Untersuchungen konnte außerdem der pathogene Zusammenhang zwischen erhöhtem LDL-Cholesterin, Inflammation und Atherosklerose aufgezeigt werden. Bei den meisten Patienten ist außer der gesunden Ernährung, Gewichtsreduktion und körperlichen Aktivität eine medikamentöse Begleittherapie unumgänglich. Als Mittel der ersten Wahl sind hierfür die Statine (CSE-Hemmer) indiziert. Der Einsatz der Statine bei einer höheren Anzahl der Patienten in der zweiten Gruppe scheint durch die neueren Erkenntnisse begründet (11, 43, 49, 65).

Bei Einnahme von Calciumantagonisten und Diuretika ließen sich nur tendenzielle Unterschiede nachweisen. Die medikamentöse Therapie vor Auftreten des akuten Koronarsyndroms mit Betablockern, ASS 100 und ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptorblockern war in beiden Gruppen gleich.

Hinsichtlich der Charakterisierung des akuten Koronarsyndroms konnten wir einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$) zwischen beiden Gruppen nachweisen. In der LDB-Gruppe waren mehr Patienten mit ST-Hebungsinfarkten (44,1%), in der HDB-Gruppe war eine größere Anzahl von Patienten mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (51,6%) vorhanden. Die Ursache dieses Sachverhaltes liegt in der subjektiven Auswahl der Patienten in der Gruppe mit Hoch-Dosis-Tirofibantherapie vom behandelnden Arzt, der nach Datenlage und Empfehlungen Tirofiban vorwiegend beim NSTEMI einsetzte. Infarkte betreffen in den meisten Fällen die Muskulatur des linken Ventrikels, was wir in unserer Arbeit bestätigen konnten (79). Bei ca. 56,2% der Patienten war ein Myokardinfarkt im Vorderwandbereich lokalisiert. In der LDB-Gruppe befanden sich mehr Patienten mit einer Killip class IV (trotz höherer Anzahl von Patienten mit diuretischer und gleicher Anzahl mit ACE- bzw. AT1-Blockertherapie). Möglicherweise ist ein Grund darin zu sehen, dass in dieser Gruppe bei 7 von 12 Patienten (58,3%) mit kardiogenem Schock ein ST-Hebungsinfarkt, welcher eine schlechtere Prognose darstellt, vorlag. Der Patient mit kardiogenem Schock in der HDB-Gruppe hatte ebenfalls einen STEMI.

Bezüglich der Verlegung der Patienten mit akutem Koronarsyndrom in die Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Rostock zur Akut-PCI konnten wir einen signifikanten Unterschied von $p=0,001$ feststellen. In der HDB-Gruppe wurden deutlich mehr Patienten mit akutem Koronarsyndrom direkt ins PCI-Zentrum zur primären Intervention bei gesichertem Myokardinfarkt eingewiesen. Dies widerspiegelt die Datenlage, ältere Studien (VANQWISH, TIMI IIIb) zeigten z. B. bei Patienten mit einem akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsinfarkt keinen Vorteil für eine frühe Revaskularisation (27). Durch die Fortschritte der Technik und medikamentösen Begleittherapie hat sich diese Ansicht gewandelt. Eine frühe Koronarangiographie wird insbesondere bei Risikopatienten angestrebt, um durch Katheterintervention eine koronare Revaskularisation zu erreichen. Die Ergebnisse der FRISC II-, der TACTICS–TIMI-18- und der RITA-3-Studie zeigen einheitlich, dass durch die invasive Behandlungsstrategie das Risiko für Tod und Myokardinfarkt signifikant gesenkt wird (32, 54, 55, 135, 154). In Anbetracht der Ergebnisse der Studien DANAMI-2 und PRAGUE-2 sollte insbesondere bei einem mehr als 3 Stunden alten ST-Hebungsinfarkt die perkutane Koronarintervention bevorzugt werden. Durch Schaffung von Netzwerkstrukturen ist es möglich, die Patienten mit STEMI sofort in interventionelle Zentren mit dem Ziel der frühen Revaskularisierung zu verlegen. Anhand dieser Daten sind Leitlinien entwickelt worden, die zu einem Umdenken der erstbehandelnden Ärzte, insbesondere der Notärzte, von Patienten mit akutem Koronarsyndrom geführt haben, um eine schnelle und professionelle, der regionalen und patientenseitigen Situation angemessenen Reperfusionstrategie zu gewährleisten.

Trotz zunehmender Aufklärung über die Charakteristik eines Myokardinfarktes konnten wir bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom bezüglich der Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur Aufnahme, von der Aufnahme bis zur Durchführung der PCI bzw. insgesamt vom Symptombeginn bis zur Durchführung der PCI keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen darstellen. Die wichtigste Determinante der Prähospitalzeit ist in 75% die Dauer der Entscheidungsfindung durch den Patienten, einen Arzt zu informieren bzw. den Notarzt zu rufen (31). Allgemein ist die Prähospitalzeit in Deutschland im Schnitt mit 180 Minuten noch immer sehr lang (124). Nur ein Fünftel aller Patienten erreicht die Klinik innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn, was wir anhand unserer

Studie beider Gruppen bestätigten konnten. In der LDB-Gruppe wurden 38 (26,2%) und in der HDB-Gruppe 39 (38,4%) Patienten innerhalb der ersten 3 Stunden nach Symptombeginn in der KIM der Universitätsklinik Rostock aufgenommen. Mehrere Studien (GRACE 2000, GREECS 2006, MITRAplus 2006) befassten sich mit den Ursachen der prähospitalen Verzögerung (57, 99). Von den auf die Prähospitalzeit (PHZ) einwirkenden Faktoren sind nach bisheriger Studienlage Geschlecht (PHZ bei Frauen länger), Alter (>70 Jahre) sowie Fehlinterpretation der Symptome hervorzuheben. Ein weiterer Faktor ist das Auftreten der Symptome in der Notdienstzeit. Viele Patienten zögerten mit der Alarmierung des Notdienstes, da sie erst mit ihrem Hausarzt sprechen wollten. Raucher wiesen signifikant kürzere Entscheidungszeiten auf als Nichtraucher, dies ist sicherlich dadurch bedingt, dass Raucher als Risikogruppe stark im Fokus der Medien stehen. Ein vorausgegangener Myokardinfarkt führte nicht unbedingt zu einer kürzeren PHZ. Jedoch Patienten mit einer Revaskularisation oder Bypassoperation in der Eigenanamnese erreichten in den meisten Studien die Klinik früher (57). Ein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, klinischen Parametern und Risikofaktoren mit der Prähospitalzeit wäre in einer prospektiven Studie zu untersuchen. Um die Prähospitalzeit durch die lange Entscheidungsfindung des Patienten zu verkürzen, scheint eine intensive öffentliche Aufklärung über die typischen Infarktsymptome mit folgendem Krisenmanagement immer wieder notwendig zu sein.

Insgesamt erhielten relativ wenig Patienten (24 Patienten der LDB-Gruppe; 16,6% und 23 Patienten in der HDB-Gruppe; 18,6%) innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn eine Koronarangiographie. In beiden Gruppen verblieben 15 Patienten, bei denen in den ersten drei Stunden eine PCI hätte durchgeführt werden können. Von diesen 30 Patienten erlitten 8 Patienten (26,7%) einen STEMI, 7 Patienten (87,5%) erhielten innerhalb von 3 – 6 Stunden die PCI, 1 Patient (12,5%) in der Zeitspanne von 6 – 12 Stunden. Eine Erklärung dafür konnte nicht eruiert werden. Bei den übrigen 22 Patienten wurde ein NSTEMI festgestellt. Bei 17 Patienten (77,3%) wurde die PCI im Zeitraum von 3 – 6 Stunden, bei 3 Patienten (13,6%) innerhalb von 6 – 12 Stunden und bei 2 Patienten (9,1%) innerhalb von 12 – 24 Stunden durchgeführt. Bei diesen Patienten mit NSTEMI lag keine Indikation zur sofortigen invasiven Abklärung (therapierefraktäre Angina pectoris, Zeichen akuter Herzinsuffizienz oder Schock, schwere Rhythmusstörungen wie Kammerflimmern

oder ventrikuläre Tachykardie) vor. Diese Patienten wurden innerhalb von 72 Stunden untersucht, was den Leitlinien entspricht.

Dass eine gut funktionierende Logistik zwischen der Notaufnahme und dem Herzkatheterlabor in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Rostock, Abteilung Kardiologie existiert, zeigt die große Anzahl der Patienten, bei denen in den ersten drei Stunden nach Aufnahme die PCI durchgeführt wurde. In diesem Zeitraum erhielten in der LDB-Gruppe 125 Patienten (86,2%) und in der HDB-Gruppe 104 (83,9%) die PCI. In der ersten Gruppe lag die durchschnittliche Zeit bis zur Eröffnung des Gefäßes bei 0,94 Stunden (56,32 min) und in der zweiten Gruppe bei 0,84 Stunden (50,59 min). Dabei wurden die Vorbereitungszeit in der Notaufnahme und im Herzkatheterlabor sowie die Wiedereröffnungszeit des betroffenen Gefäßes berücksichtigt (durchschnittliche Zeit der PCI bei STEMI ca. 30 Minuten \pm 5 – 10 Minuten). Diese Zeitangaben entsprechen den Leitlinien des intrahospitalen Intervalls zur primären PCI („door-to-balloon time“) von <60 Minuten bei nicht angekündigten Patienten mit STEMI.

Durch enge Verzahnung von Rettungsdienst und Kliniken bzw. Zentren (Netzwerkstruktur) kann die Zeit bis zur Therapie, in der Regel die primäre PCI, verkürzt werden, unabhängig vom Charakter des akuten Koronarsyndroms (124).

Eine Differenzierung zwischen Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und Nicht-ST-Hebungsinfarkt und deren Zeitintervalle bis zur Durchführung einer Akut-PCI mit Angabe der Wiedereröffnungszeit des stenosierten Gefäßes wäre in einer prospektiven Analyse vorzunehmen, um genauer die Behandlungsstrategien und deren Erfolge zu vergleichen.

5.2 Prä- und periinterventionelle medikamentöse Therapie bei Patienten mit ACS

Die gerinnungshemmende Begleittherapie des akuten Myokardinfarktes besteht aus Gabe von Heparin und unterschiedlich antithrombotisch wirksamen Substanzen. Ziel ist es, bis zur, während und nach der PCI ein weiteres Wachstum des Thrombus als auch eine Embolisation thrombotischen Materials in die nachgeschaltete koronare Mikrozirkulation zu begrenzen (6). Die Wirksamkeit von Heparin als indirekter Thrombininhibitor in der Therapie des akuten Myokardinfarkts wurde bereits früh

durch die HART-, GISSI-, die ISIS- und die GUSTO-Studiengruppe nachgewiesen mit einer relativen Reduktion der Mortalität um 10 – 30% (50). Neben einer Eingrenzung der Infarktgröße durch Verhinderung eines apositionellen intrakoronaren Thrombuswachstums trägt hierzu auch eine signifikante Reduktion der begleitenden thrombembolischen zerebralen Insulte bei. Initial werden 5000 IE Heparin als Bolus (70 IE/kg KG) i.v. verabreicht, danach erfolgt eine PTT-gesteuerte Heparinisierung mit 1000 IE/h i.v., die aPTT sollte 1,5- bis 2,5fach erhöht sein. In vielen Kliniken wird die Heparindosis reduziert, wenn ein GP-IIb/IIIa-RA gegeben wird. Neben dem unfractioniertem Heparin (UFH) stehen seit einigen Jahren die niedermolekularen Heparine (LMWH) zur Verfügung, die sich in Wirksamkeit und Sicherheit zumindest als gleichwertig erwiesen haben, dies wurde in mehreren großen Studien bestätigt (50, 85, 108). In Studien mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin zeigt sich sogar ein Vorteil zu Gunsten des Enoxaparin bei konservativer Therapiestrategie (158). Niedermolekulares Heparin hat einen voraussagbaren antikoagulatorischen Effekt bei geringeren Thrombozytopenie-Raten. Es kann subkutan in gewichtsadaptierter Dosis ohne Laborüberwachung gegeben werden, jedoch besteht bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion Akkumulationsgefahr und erhöht somit die Inzidenz geringfügiger Blutungen im Vergleich mit UFH, nicht jedoch die Inzidenz gravierender Blutungen. Ein Wechsel zwischen UFH und LMWH sollte vermieden werden, da dieser zu gehäuften Blutungskomplikationen führen kann (12, 50, 52, 84, 88, 117, 150). In beiden Gruppen erhielten alle Patienten mit akutem Koronarsyndrom initial durch den erstbehandelnden Arzt 5000 IE Heparin i.v. Die intravenöse Gabe von Acetylsalicylsäure (bis 500 mg), ein irreversibler und hochwirksamer Hemmstoff der thrombozytären Cyclooxygenase, stellt eine gesicherte Begleittherapie sowohl bei der Thrombolyse als auch bei der PCI des AMI dar (27, 84, 88, 151). Bei einem ST-Hebungsinfarkt reduziert allein die Gabe von ASS die Sterblichkeit um 25% (84). In unserer Untersuchung erhielten in der LDB-Gruppe alle Patienten 500 mg Aspirin i.v., in der HDB-Gruppe 116 (93,6%). Ein signifikanter Unterschied liegt zwischen beiden Gruppen nicht vor. In der zweiten Gruppe bestand bei den 8 Patienten, die kein Aspirin i.v. bekamen, bereits eine Dauermedikation mit ASS 100 mg/d. Laut Literatur sollte bei jedem Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom Aspirin i.v. gegeben werden, da eine individuell unterschiedliche Anzahl an Rezeptoren des Thrombozyten besetzt wird und somit die Effektivität der Thrombozytenaggregationshemmung noch erhöht wird. In unserer Analyse konnten wir jedoch bei

den erwähnten 8 Patienten, die kein Aspirin i.v. erhielten, kein schlechteres Ergebnis hinsichtlich des TIMI-Flusses nach PCI darstellen.

Die Thienopyridine Ticlopidin und Clopidogrel blockieren mit der ADP-induzierten Thrombozytenaktivierung einen zweiten Aktivierungsmechanismus und wirken synergistisch zu Aspirin (33, 102, 156). Die Wirkung dieser Medikamente ist irreversibel, bleibt über die Lebensdauer des Thrombozyten von ca. 7 – 10 Tagen bestehen und wird erst mit der Neubildung neuer Thrombozyten aufgehoben (58, 120). Ticlopidin ist in Kombination mit Aspirin zwar hocheffektiv, führt aber zu unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere allergischen Hautreaktionen, gastrointestinalen Beschwerden und – wenn auch selten – zu Knochenmarkdepressionen. In der CLASSICS-Studie konnte unter Clopidogrel gegenüber Ticlopidin eine signifikante Reduktion dieser unerwünschten Nebenwirkungen von 9,1% auf 4,6% bei gleicher therapeutischer Effizienz (kombinierter Endpunkt von Tod, Myokardinfarkt, Notfall-Revaskularisation je 1%) nachgewiesen werden (19, 120). Der Wirkungseintritt von Clopidogrel ist wesentlich schneller, eine effiziente antiaggregatorische Wirkung lässt sich mittels einer initialen Aufsättigungsdosis („loading dose“) Clopidogrel von 300 mg nach etwa 6 Stunden und mit 600 mg schon nach 3 Stunden erreichen. Der Vorteil einer „loading dose“ gegenüber der Behandlung ohne Aufsättigungsdosis wurde in der CREDO-Studie mit Reduktion des kombinierten Endpunktes von Tod, Myocardinfarkt und Revaskularisation des Zielgefäßes nach 28 Tagen von 8,3% auf 6,8% tendenziell angezeigt. Insbesondere profitierten Patienten, welche die „loading dose“ mehr als 6 Stunden vor PCI erhalten hatten (120, 132). Eine weitere Reduktion der gleichen Endpunkte durch Erhöhung der „loading dose“ auf 600 mg konnte in der ARMYDA-2-Studie belegt werden (110). In unserer Datenanalyse erhielten in der LDB-Gruppe 145 Patienten (100,0%) eine Aufsättigungsdosis von 300 mg Clopidogrel und in der HDB-Gruppe 114 Patienten (91,9%). 10 Patienten der HDB-Gruppe wurde bereits eine initiale Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel verabreicht.

Eine nachfolgende begleitende Infusion mit UFH bekamen in der LDB-Gruppe 140 Patienten (96,5%) und in der HDB-Gruppe 121 Patienten (97,6%). In der LDB-Gruppe erhielten 28 Patienten Enoxaparin gewichtsadaptiert s.c. (13,8%), davon 23 Patienten (15,9%) in Verbindung mit nachfolgendem UFH i.v. und 5 Patienten (3,4%) nur s.c. LMWH. In der HDB-Gruppe fanden wir deutlich weniger Patienten mit einer

gewichtsadaptierten s.c. Enoxaparintherapie (3; 2,4%), von diesen Patienten erhielten 2 (1,6%) initial s.c. LMWH und nachfolgend UFH i.v.; 1 Patient (0,8%) bekam ausschließlich LMWH s.c. und 2 Patienten (1,6%) erhielten Bivalirudin. Der Unterschied hinsichtlich der s.c. LMWH-Therapie mit Enoxaparin ist zwischen den beiden Gruppen signifikant ($p=0,001$). Möglicherweise ist ein Grund darin zu sehen, dass mehr Patienten der HDB-Gruppe direkt eingewiesen wurden und zeitnah die PCI mit begleitender intravenöser antithrombozytärer und antikoagulatorischer Therapie (somit die i.v. UFH-Therapie) erfolgte. Wurden die Patienten zur weiteren Diagnostik erst in periphere Krankenhäuser eingewiesen, wäre es denkbar, dass bis zur Diagnosesicherung zunächst Enoxaparin s.c. gewichtsadaptiert verabreicht wurde. Die postinterventionellen Ergebnisse dieser Patienten waren jedoch nicht schlechter als die Ergebnisse nach PCI bei Patienten mit i.v. UFH.

Während des Myokardinfarkts als auch während der Thrombolyse und der PCI kommt es zu einer systematisch nachweisbaren Aktivierung von Thrombozyten mit veränderter Expression von P-Selektin und Bindungsaktivität des Fibrinogenrezeptors (84). Wie bereits in der Einführung der Diskussion erwähnt, erhielten drei Substanzen, die als Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten eine effektive Blockade dieses Rezeptors bewirken, die Zulassung für den Einsatz beim akuten Koronarsyndrom und/oder PCI: Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban.

In unserer Untersuchung wurde die Gesamtheit der Patienten mit akutem Koronarsyndrom unabhängig von der Manifestationsform hinsichtlich der Effizienz der PCI in Kombination mit periinterventioneller antithrombozytärer Therapie und deren postinterventionellen Komplikationen betrachtet. Dabei wurde der Einsatz von Tirofiban in unterschiedlichen Dosierungen untersucht. In der ersten Gruppe (LDB-Gruppe) erhielten 145 Patienten Tirofiban nach RESTORE-Dosierung (LDB-Dosis; 10 µg/kg KG i.v.) und in der zweiten Gruppe 124 Patienten eine höhere Bolusdosierung (HDB-Dosis; 25 µg/kg KG i.v.) sowie anschließend eine Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min i.v.

5.3 Angiographische Daten der PCI

Nach Ergebnissen der Studien TIMI IIIB und FRISC II weisen 30% bis 38% der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom eine Eingefäßerkrankung und 44% bis

59% eine Mehrgefäßerkrankung auf. Dies können wir bei unserer Analyse bestätigen, wobei der Anteil der Eingefäßerkrankungen in der ersten Gruppe mit 53,8% etwas höher als in der Literatur liegt. Auch die Prozentzahl bei den Mehrgefäßerkrankungen können wir bestätigen, wobei in der LDB-Gruppe der Anteil der 2-Gefäßerkrankungen höher liegt (30,3%, in der HDB-Gruppe: 22,6%) und in der HDB-Gruppe der Anteil der 3-Gefäßerkrankungen (26,6%, in der LDB-Gruppe: 11,0%).

Diese Aussage widerspiegelt sich auch in der Verteilung der Stenose Lokalisationen. In der HDB-Gruppe befinden sich deutlich mehr Patienten mit kombinierten Stenose Lokalisationen an den Gefäßen RIVA, RCX und RCA. Bei den 1- und 2-Gefäßerkrankungen konnten wir in beiden Gruppen den Hauptanteil der Stenosen im RIVA- und RCA-Bereich feststellen (55, 142, 143).

Im September 1977 führte Grüntzig an der Universitätsklinik in Zürich erfolgreich die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie durch. Durch technische Weiterentwicklung sind die Ballonkatheter heute dünner und flexibler geworden und können mit Hilfe des Führungsdrahtes nahezu jeden Abschnitt des Koronargefäßes erreichen.

Ein wesentlicher technischer Fortschritt erfolgte mit der Entwicklung der Stents. 1987 führte Sigwart die Koronargefäßstütze in die interventionelle Kardiologie ein. Den Durchbruch erfuhren Stents mit der Veröffentlichung der BENESTENT- und STRESS-Studien (Fishman et al. 1994, Serruys et al. 1994) (21). Stents wurden früher bei drohendem Gefäßverschluss eingesetzt, sind heute klinische Routine bei >80% der Patienten (21). Die Vorteile sind geringere Restenosenrate, bessere Primärergebnisse sowie die Möglichkeit komplexer Interventionen (126). Wir unterscheiden reine Metallstents (BMS) sowie „Drug Eluting Stents“ (DES), d. h. Stents, die durch eine Beschichtung kontinuierlich in einem definierten Zeitraum antiproliferative oder antiinflammatorisch wirksame Substanzen freisetzen (z. B. Sirolimus, Paclitaxel) und somit die Entwicklung einer Restenose verhindern. Der Anteil der DES ist ständig steigend und liegt derzeit in Deutschland zwischen 30 und 60% (122, 126, 148).

Nahezu alle Stents sind in verschiedenen Längen und für verschiedene Gefäßdurchmesser verfügbar. Das Spektrum der angebotenen Längen reicht von 6 – 48 mm (21). Die Stents mit Längen im Bereich von 8 – 18 mm wurden in unserer

Untersuchung am häufigsten angewandt. Die durchschnittliche Gesamtlänge (Stentlänge/Patient) betrug in der ersten Gruppe $20,3 \pm 9,2$ mm, in der zweiten Gruppe $25,4 \pm 14,5$ mm. Bei dieser Analyse wurde die durchschnittliche Gesamtlänge der Stents (Implantation von mehreren Stents in einer Sitzung) berücksichtigt. In der HDB-Gruppe war die Gesamtlänge der Stents höher, es besteht ein signifikanter Unterschied zur anderen Gruppe von $p=0,001$. Vermutlich wurden hier komplexere Läsionen dilatiert, außerdem wurden mehr DES eingesetzt, die die Restenose senken und bei der Auswahl meist länger sind. Da es zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl der implantierten Stents gab, konnten wir davon ausgehen, dass in der HDB-Gruppe längere Stents implantiert wurden. An dieser Stelle sei erwähnt, dass wir bei dieser Berechnung eine hohe Standardabweichung vorfanden, die auch nach statistischer Korrektur nicht sank. Der Grund dafür war in einer hohen Summe von Stentlängen bis maximal 60 mm zu sehen (Kombination mehrerer Stents). Nach Ausschluss dieses Patienten aus der LDB-Gruppe wurde eine erneute statistische Berechnung mit o. g. Ergebnis veranlasst.

Der durchschnittliche Stentdurchmesser der implantierten Stents beträgt in der LDB-Gruppe $3,1 \pm 0,4$ mm und in der HDB-Gruppe $3,1 \pm 0,5$ mm, ein signifikanter Unterschied liegt nicht vor.

In der LDB-Gruppe erhielten 138 Patienten (95,2%) einen BMS – zu diesem Zeitpunkt wurden noch keine DES implantiert, in der Regel wurde ein Stent (78 Patienten, 56,5%) implantiert, insgesamt 60 Patienten (43,5%) erhielten 2 und mehr Stents. In der HDB-Gruppe erhielten 115 Patienten (92,7%) einen Stent, 31 Patienten erhielten einen DES, von diesen bekamen 16 Patienten (13,9%) einen alleinigen DES, 8 Patienten (6,9%) in Kombination mit einem BMS und 7 Patienten (6,1%) in Kombination mit einem weiteren DES. 54 Patienten (46,9 %) wurde ein BMS implantiert, davon 30 Patienten (26,1 %) in Kombination mit einem weiteren BMS. 70 Patienten (56,4%) wurde 1 Stent implantiert, 45 Patienten (36,2%) erhielten 2 und mehr Stents.

In der LDB-Gruppe war in 7 Fällen (4,8%) aufgrund des komplexen Befundes nach der diagnostischen Koronarangiographie eine sofortige Bypassoperation notwendig, in der HDB-Gruppe hingegen bei keinem Patienten, es besteht ein tendenzieller Unterschied ($p=0,077$). Möglicherweise ist ein Zusammenhang mit der weiter-

entwickelten Technik und der Möglichkeit komplexere Interventionen erfolgreich zu gestalten, zu sehen (21).

Wie aus vorherigen Ausführungen zu ersehen ist, wurden in der HDB-Gruppe Drug Eluting Stents (DES) eingesetzt. Die Datenanalyse erfolgte im Zeitraum 2004 bis 2005, in dieser Zeit wurde diese Art von beschichteten Stents aktuell. Die Einführung der DES ist nach der Erfindung des Angioplastieballons und des koronaren Stents eine weitere bedeutende Entwicklung in der interventionellen Kardiologie und hat die interventionellen Möglichkeiten stark erweitert. Randomisierte Studien demonstrierten eine signifikante Reduktion von Restenosen und die Notwendigkeit erneuter Revaskularisationen. Die positiven Ergebnisse führten zu einer raschen Verbreitung, sodass bis Ende 2005 weltweit mehr als 3 Millionen Menschen mit mehr als 4,5 Millionen DES behandelt wurden. Jedoch ließen zeitweise klinische Langzeitstudien Zweifel an der Sicherheit dieser Stent entstehen, die 2009 jedoch durch entsprechende Metaanalysen weitgehend widerlegt wurden. Insbesondere das Auftreten von Stentthrombosen im Langzeitverlauf machte eine Neueinschätzung des Wertes der DES-Therapie notwendig. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom muss neben der Abwägung der Implantation zwischen DES und BMS eine zusätzliche Risikoabwägung erfolgen (73). Die deutliche Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Restenose durch DES muss gegen das zwar geringe, aber unter Umständen vital bedrohliche Risiko des Auftretens schwerwiegender kardialer Ereignisse unter DES abgewogen werden, denn durch eine medikamentöse Hemmung der Neointima-Proliferation erfolgt jedoch auch eine deutlich verzögerte Endothelialisierung des Stents mit entsprechend prolongiertem Risiko einer Stentthrombose. Häufigste Ursache einer Stentthrombose war die vorzeitige Beendigung der dualen antiaggregatorischen Therapie mit ASS und Clopidogrel. Andere wichtige Prädiktoren waren eine Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus und eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie die Behandlung von Bifurkationsstenosen (78). Angesichts dieser Tatsachen wird nach aktuellen Leitlinien die duale antiaggregatorische Behandlung mit ASS und Clopidogrel bei DES 6 – 12 Monate und 12 Monate für die Risikopatienten bzw. komplexeren Interventionen empfohlen (120, 128). Eine vorzeitige Beendigung der antiaggregatorischen Therapie vor einer abgeschlossenen Endothelialisierung des Stents ist mit einem erhöhten Risiko einer Stentthrombose assoziiert und auch nicht durch eine intermittierende Heparinisierung zu ersetzen. Geplante Operationen sollten daher

erst nach Einheilen des Stents, dringliche Operationen unter der antiaggregatorischen Therapie erfolgen. Diese Erwägungen sprechen neben ökonomischen Gründen gegen einen vollständigen Ersatz der BMS und für einen selektiven Einsatz der DES bei Patienten mit hohem Risiko für eine Restenose, d. h. für einen Einsatz bei Patienten mit stabiler KHK mit zu einer Symptomatik/Myokardischämie führenden De-novo-Koronarstenose mit einem Gefäßdurchmesser ≤ 3 mm und/oder Stentlänge ≥ 15 mm, nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes und bei Stentstenose eines unbeschichteten Stents sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus. DES sollten zurückhaltend bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Stentthrombose eingesetzt werden, also bei deutlich eingeschränkter linksventrikulären Funktion sowie bei Niereninsuffizienz. Das Risiko bei einer Akut-PCI ist oft nicht exakt abschätzbar, so dass der Einsatz von DES noch zurückhaltend ist. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Reduktion der Restenose und der damit assoziierten klinischen Ereignisse unter DES im Vergleich zum BMS weiterhin eindrucksvoll nachweisbar bleibt (73, 120). In unserer Studie blieb die Analyse des Einsatzes der DES und das Risikoprofil des Patienten unberücksichtigt.

5.4 Effizienz der PCI unter unterschiedlichen Bolusdosierungen von Tirofiban

Bei der Behandlung von akuten Koronarsyndromen besteht ein Trend zur frühinvasiven Strategie. Sowohl Patienten mit ST-Hebungsinfarkt als auch Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. Nicht-ST-Hebungsinfarkt insbesondere mit Risikomerkmale profitieren von einer frühzeitigen Revaskularisation. Wichtig ist dabei ist unter anderem der zusätzliche antithrombotische Schutz durch einen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sowie die Kombinationstherapie mit Heparin (60, 64, 85, 91).

Die perkutane Koronarintervention (PCI) ist mit dem Ziel verbunden, eine hämodynamisch relevante Koronarstenose dauerhaft zu beseitigen, ohne dass es dabei zu einer Myokardschädigung oder zum Verschluss von Seiten- oder Endästen kommt. Nach alleiniger Ballondilatation sollte die verbleibende Stenose unter 50% liegen, nach Stentimplantation sind Reststenosen unter 20% anzustreben (29).

In unserer Studie wurden der Stenosegrad nach PCI, die Effizienzparameter postinterventioneller TIMI-Fluss, Myokardnekrose, notwendiger periinterventioneller

Wechsel auf den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab sowie die postinterventionelle Echokardiographie unter LDB- und HDB-Tirofiban-Dosis untersucht.

Bezüglich der durchschnittlichen Verminderung des Durchmessers des Zielgefäßes nach der Intervention konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. In der LDB-Gruppe fanden wir vor der Intervention eine durchschnittliche Stenose aller Gefäße von 94% und in der anderen Gruppe 91%. Nach der Intervention konnten wir eine durchschnittliche Verminderung des Stenosendurchmessers auf 6,0% in beiden Gruppen verzeichnen. Somit war die Intervention hinsichtlich dieses angiographischen Parameters gleichwertig und die verbleibende Stenose den Angaben der Literatur entsprechend unter 20%.

Nach Analyse des TIMI-Flusses nach PCI konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. In der ersten Gruppe wiesen jedoch während der Intervention mit der LDB-Dosis-Tirofiban noch insgesamt 5 Patienten (3,4%) einen unzureichenden TIMI-Perfusionsgrad von 1 auf. Es war aus klinischer Sicht daher notwendig, periinterventionell auf den anderen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab zu wechseln. Die Ursache war in 3 Fällen eine intrakoronare Thrombenbildung und bei 2 Patienten ein No-Reflow-Phänomen. Nach Wechseln auf Abciximab (ReoPro®) konnte ein TIMI-Fluss von 2 und 3 erreicht werden. In der HDB-Gruppe war ein Wechsel auf Abciximab infolge eines ungenügenden Tirofibaneffektes nicht notwendig.

In der Evaluierung der Patienten mit akutem Koronarsyndrom sind biochemische Marker der Myokardzellnekrose unverzichtbar. Diese Marker (CK, CK-MB, Troponin T und I) für die Akutphase und Marker der Inflammation für die langfristige Prognosebeurteilung stehen in der klinischen Routine zur Verfügung, neuerdings auch natriuretische Peptide als neurohumorale Marker. Als Hinweis für die Zellnekrose sind die Creatinkinase (CK) und das myokardiale Isoenzym (CK-MB) weit verbreitet, korrelieren mit der Infarktgröße und haben bei Erhöhung prognostische Aussagekraft (74, 116). Troponin T und Troponin I sind jedoch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen, erfassen Mikronekrosen (79, 80, 101) und sind als Risikoparameter etabliert. Die neue Infarktdefinition der ESC und ACC/AHA Consensus-Konferenz basiert entsprechend auf diesen neuen biochemischen Parametern (137). Die Troponine nehmen in den europäischen und

amerikanischen Empfehlungen zum ACS eine zentrale Stellung bei Diagnosestellung und Risikostratifizierung ein (20, 30). Dies gründet sich auf eine große Zahl von Studien (109), in denen auch die therapeutischen Konsequenzen entwickelt wurden (69, 107). Erhöhte Troponinwerte finden sich zum Beispiel bei etwa einem Drittel der Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (107). Die Troponinbestimmung hat die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktrisiko im 30-Tage-Verlauf und ist heute Standard in der Notfalldiagnostik (104). In unserer Studie wurden sowohl die Troponinwerte als auch die CK- und CK-MB-Werte initial und im Verlauf dokumentiert. Wir konnten feststellen, dass in der HDB-Gruppe die Nekroseparameter im Verlauf signifikant weniger anstiegen als in der LDB-Gruppe. Es wurden die Mittelwerte der Nekroseparameter berechnet und verglichen. Für den maximalen CK-Wert konnten wir in der LDB-Gruppe einen Mittelwert von 1514,0 U/l und in der HDB-Gruppe einen Mittelwert von 1075,2 U/l errechnen, die Signifikanz lag bei $p=0,002$. Der maximale CK-MB-Wert betrug in der ersten Gruppe 163,3 U/l und in der zweiten Gruppe 127,5 U/l, eine Signifikanz von $p=0,005$ konnte festgestellt werden. Bezüglich des Anstieges des Troponinspiegels fanden wir in der LDB-Gruppe einen mittleren Wert von 2,3 ng/ml und in der Gruppe mit Hoch-Dosis-Tirofibantherapie einen Wert von 1,1 ng/ml. Da die bei Aufnahme in der Notfallambulanz des Universitätsklinikums Rostock abgenommenen und im Labor bestimmten CK-, CK-MB- und Troponinwerte (in den meisten Fällen über 3 Stunden nach Symptombeginn erfasst und somit aussagekräftig für die korrelierende Infarktgröße) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen waren und somit eine gute Ausgangsposition für einen Vergleich der Nekroseparameter im Verlauf bieten, ist aus unserer Analyse ersichtlich, dass die höhere Bolusdosis von Tirofiban im Hinblick auf die Infarktausdehnung signifikant effizienter erscheint.

Als weiterer Parameter zur Einschätzung der Effizienz der genannten medikamentösen Therapie mit PCI dienten die Dokumentation der Ergebnisse der nach der Intervention durchgeführten Echokardiographie, die zur Diagnostik der hypo- und akinetischen Infarktareale und zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion als Parameter der myokardialen Funktion beiträgt (76). Hier konnten wir zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied feststellen. Die Anzahl der durchgeführten Echokardiographien war in der LDB-Gruppe relativ niedrig (73 Patienten, 50,3%). In der HDB-Gruppe wurde bei 95 Patienten (76,6%) eine Echokardiographie durchgeführt. Die Berechnung der Mittelwerte der Ejektions-

fraktion (LDB-Gruppe 50,5%; HDB-Gruppe 46,7%) ergaben keinen signifikanten Unterschied. Für eine statistisch verwertbare Effizienzbeurteilung hinsichtlich der myokardialen Funktion sollte vor und nach der Intervention bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Echokardiographie durchgeführt werden.

5.5 Postinterventionelle Komplikationen der PCI unter unterschiedlichen Bolusdosierungen von Tirofiban

Die auftretenden postinterventionellen Komplikationen wurden in kardiale (ischämische) Komplikationen (Reinfarkt, frühe Stentthrombose, ischämisch bedingter Tod) sowie Blutungskomplikationen (Organblutungen und Blutungen an der Punktionsstelle) unterschieden. Auf kardiale Komplikationen im Verlauf (Herzinsuffizienz, kardiogener Schock sowie Herzrhythmusstörungen) wurde nur kurz eingegangen. Des Weiteren wurden die nichtkardialen Komplikationen, wie eine Lungenembolie, Pneumonie sowie technische Komplikationen (AV-Fistel, PSA) erfasst.

Akute transmurale Herzinfarkte und Nicht-ST-Elevationsinfarkte treten in einer Häufigkeit von 1-4 % nach PCI auf. Todesfälle sind bei der PCI vor allem bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes und hier vor allem bei Patienten im kardiogenen Schock zu erwarten (21). Der kardiogene Schock ist bei ca. 5 – 8% aller Infarktpatienten zu beobachten, was wir auch in unserer Studie bestätigen konnten. Auch bei optimaler medizinischer Versorgung mittels rascher Revaskularisation und entsprechend intensivmedizinischer Maßnahmen liegt auch heute noch die 1-Monatsmortalität von Schock-Patienten bei 60%.

In beiden Gruppen konnten wir einen Reinfarkt in 2 – 3% der Fälle verzeichnen, was den Angaben in der Literatur entspricht. Ursache war in beiden Gruppen bei jeweils 3 Patienten eine frühe Stentthrombose. Eine Re-PCI erfolgte in allen Fällen. In der HDB-Gruppe verstarb ein Patient infolge des Infarktes. Hinsichtlich der weiteren kardialen Komplikationen wie Herzinsuffizienz, kardiogener Schock und Herzrhythmusstörungen ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Die Untersuchung der Inzidenz von Pneumonien und Lungenembolien war ohne signifikanten Unterschied. In der HDB-Gruppe verstarb ein Patient an einer Pneumonie.

Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass in der LDB-Gruppe keine Todesfälle auftraten und in der Gruppe mit Hochdosis-Tirofiban-Therapie insgesamt 2 Patienten (1,6%) jeweils in einem Fall an einer kardialen (ischämischen) und an einer nichtkardialen Komplikation (Pneumonie) verstarben.

Hauptnebenwirkung aller Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sind unerwünschte Blutungen und seltene Thrombozytopenien. Wie bereits erwähnt, untersuchten Schneider, Ernst, Danzi und Valgimigli et al. in mehreren Studien die Wirkung der hohen Bolusdosierung von Tirofiban mit Untersuchungen der Thrombozytenaggregationshemmung und der Blutungskomplikationen sowie der klinischen Ereignisrate (38, 39, 40, 42). Insbesondere in den Untersuchungen der Autoren Danzi und Valgimigli erwies sich die höhere Dosis von Tirofiban im Vergleich mit Abciximab als sicher, es traten weder schwere Blutungen oder Komplikationen an der Zugangsstelle noch schwere Thrombozytopenien auf. Bluttransfusionen waren nicht erforderlich (60, 64, 77, 91).

Die Blutungskomplikationen wurden in unserer Analyse zur Übersicht in Organblutungen und Blutungen an der Punktionsstelle unterteilt. Es erfolgte die Eingliederung der Blutungsintensität entsprechend der TIMI-Klassifikation (15, 21).

Bezüglich der Organblutungen traten in der LDB-Gruppe 2 gastrointestinale Blutungen (1,4%) auf, die gastrokopisch diagnostiziert wurden, in beiden Fällen war eine Transfusion notwendig. In der HDB-Gruppe war 1 gastrointestinale Blutung (0,8%) zu verzeichnen, die Diagnose wurde klinisch gestellt, eine Transfusionstherapie war nicht notwendig. In dieser Gruppe waren jedoch 2 (1,6%) retroperitoneale Blutungen (möglicherweise auch punktionsbedingt), die computertomographisch gesichert wurden und Transfusionen bedurften, sowie 2 Blutungen aus dem Nasen- und Mundhöhlenbereich nachweisbar.

Hinsichtlich des Auftretens von peripheren Blutungen an der Punktionsstelle traten Minimal-Blutungen in der Gruppe mit Niedrig-Dosis-Tirofiban-Therapie in 4,1% und in der HDB-Gruppe in 9,7% mit signifikantem Unterschied auf ($p=0,029$). Minor-Blutungen kamen nur in der HDB-Gruppe vor (3; 2,4%). Therapeutisch kamen jeweils

eine verlängerte Kompression bzw. die Neuanlage eines Druckverbandes zur Anwendung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass insgesamt in der HDB-Tirofiban-Gruppe signifikant mehr Blutungen auftraten. In der LDB-Gruppe ließen sich 8 Blutungen (5,5%), davon 6 (4,1%) Minimal- und 2 (1,4%) minor-Blutungen, und in der HDB-Gruppe 20 Blutungen (16,1%), davon 12 (9,7%) Minimal-, 6 (4,8%) Minor- und 2 (1,6%) Major-Blutungen nachweisen, die Signifikanz beträgt $p=0,005$. Thrombozytopenien nach Anwendung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban wurden in beiden Gruppen nicht gefunden. Todesfälle durch Blutungen waren nicht zu verzeichnen.

Da bei der PCI in der Regel größere Schleusen zur Anwendung kommen und meistens länger liegen als bei der rein diagnostischen Katheteruntersuchung, treten periphere, vaskuläre Komplikationen häufiger auf. Nach Berge et al. 1993 und Eggeing et al. 1994 kommen Hämatome (s. o.), arterielle Fisteln, Aneurysma spuria und arterielle Thrombosen in bis zu 9% der Fälle vor, was wir bestätigen konnten. Das Vorkommen einer AV-Fistel war in beiden Gruppen relativ gering (0,8% - 1,4%). In der HDB-Gruppe konnten wir bei 8 (5,5%) und in der HDB-Gruppe bei 2 Patienten (1,6%) ein Aneurysma spurium nachweisen, ein tendenzieller Unterschied von $p=0,069$ besteht. Möglicherweise spielen die unterschiedlichen Gefäßverschlusssysteme eine Rolle. In der LDB-Gruppe wurde signifikant häufiger das Gefäßverschlusssystem Angio-Seal angewandt ($p=0,046$), hier fanden wir häufiger technische Komplikationen einer AV-Fistel und eines PSA (5 Patienten; 4,8 %) im Vergleich zur HDB-Gruppe (0, 0,0%), in der jedoch mit signifikantem Unterschied von $p=0,061$ häufiger Blutungen (minimal/minor) auftraten. In der Gruppe mit Hoch-Dosis-Tirofiban-Therapie wurde das Nahtsystem Perclose signifikant häufiger eingesetzt, an technischen Komplikationen traten 1 (0,4%) PSA sowie 6 (14,6%) Blutungen (minimale/minor) auf. Das hydropneumatische Verschlusssystem Femostopp ergab hinsichtlich des Einsatzes, der Blutungshäufigkeit sowie der technischen Komplikationen keine Unterschiede in beiden Gruppen. Im Vergleich zu den anderen Verschlusssystemen traten Blutungen weniger auf, technische Komplikationen waren vergleichbar.

Durch Untersuchungen von Blutungskomplikationen wurden Risikomerkmale herausgearbeitet, die bei der Anwendung von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zu beachten sind. Die Anwendung von Aggrastat allein ohne unfractioniertes Heparin wird nicht empfohlen. Die Kombination von Aggrastat mit Enoxaparin s.c. wurde im Vergleich mit der Kombination von Aggrastat mit unfractioniertem Heparin häufiger mit Haut- und oralen Blutungen, nicht aber Blutungen nach TIMI-Kriterien assoziiert (8, 37). Eine besondere Vorsicht ist bei unkontrollierter Hypertonie ($>180/110$ mmHg) sowie bei einer Thrombozytenzahl unter $150.000/\text{mm}^3$ geboten. Ältere und/oder weibliche Patienten hatten häufiger Blutungskomplikationen als jüngere und bzw. männliche Patienten, ebenso Patienten mit niedrigem Körpergewicht. Es gibt Hinweise aus klinischen Studien, dass das Blutungsrisiko mit abfallender Kreatinin-Clearance, und demzufolge auch verminderter Plasma-Clearance von Tirofiban, ansteigt. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind deshalb während der Therapie mit Aggrastat sorgfältig hinsichtlich der Blutungen und bezüglich der Wirkung von Heparin zu überwachen (15, 111). Bei schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance $<30\text{ml/min}$) ist die Dosis von Tirofiban um 50% zu vermindern. Die genannten Risikomerkmale wurden in unserer Studie beachtet und untersucht. Der Versuch einer Varianzanalyse scheiterte aufgrund der insgesamt erfreulich niedrigen Anzahl von Blutungen. Somit erfolgte die Dokumentation als deskriptive Analyse durch Angabe der Häufigkeiten der Blutungskomplikationen bei den aufgeführten Risikomerkmale.

Bezüglich der Organblutungen ließen sich im Vergleich tendenziell erhöhte Prozentzahlen bei Frauen, älteren Patienten (>70 Jahre) sowie bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz und Hypertonus feststellen. Ebenso häufiger waren Blutungskomplikationen an den Organen bei begleitender i.v.-UFH-Therapie und bei Anwendung der HDB-Tirofiban. Hingegen war für einen niedrigen BMI ($<25\text{ kg/m}^2$) oder eine Thrombozytopenie keine erhöhte Anzahl von Organblutungen unter Verwendung dieser hohen Dosis festzustellen.

Bei den Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle fanden wir hingegen ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bei Frauen, älteren Patienten (>70 Jahre), bei Patienten mit einem niedrigen BMI ($<25\text{ kg/m}^2$), mit Niereninsuffizienz und Hypertonus. Desweiteren konnten wir bei Diabetikern in 13,0% der Fälle periphere Blutungskomplikationen feststellen, so dass Diabetiker auch hinsichtlich des Auftretens dieser Blutungskomplikation Risikopatienten sind. Von den 14

Patienten mit einer Thrombozytopenie hatten 3 (21,4%) eine Blutungskomplikation an der Punktionsstelle, somit ist bei einer vor PCI auffallenden Thrombozytopenie Zurückhaltung bei der Anwendung von Tirofiban geboten.

Die Anwendung der HDB-Tirofiban-Therapie belegte eine höhere Prozentzahl von peripheren Blutungen (15 Patienten; 12,1 %). Ebenso traten bei Anwendung von initial gewichtsadaptierter s.c. Clexane-Applikation und nachfolgend i.v. UFH höhere Prozentzahlen von Patienten mit Blutungskomplikation an der Punktionsstelle (3; 12,0%) im Vergleich zur i.v. UFH (16 Patienten; 6,8%) auf. Ein Crossover, also ein Wechsel von UFH auf LMWH oder umgekehrt, ging in der durchgeführten SYNERGY-Studie mit einer erhöhten Blutungsrate einher, was wir anhand unserer Untersuchungen bestätigen konnten (50, 52). Bei 1 (16,7 %) von 6 Patienten (2,2%), die ausschließlich s.c. LMWH erhielten, wurde eine periphere Blutung (Hämatom, Sickerblutung – somit Hautblutung) festgestellt, was auch in der Literatur beschrieben wurde (8, 37). Innerhalb dieser Gruppe erscheinen die Prozentzahlen relativ hoch, jedoch bei Betrachtung des Anteiles an der Gesamtzahl der Patienten wieder gering.

In nachfolgenden möglichen prospektiven Studien wäre es anzustreben, mit höherer Patientenzahl die Risikomerkmale zu konkretisieren und z. B. mit einer Varianzanalyse diese statistisch aussagekräftig zu belegen, um vor Beginn einer Tirofiban-Therapie die Dosis zur Vermeidung von Blutungskomplikationen festzulegen.

Abschließend können wir nach gesamter Analyse der Blutungskomplikationen feststellen, dass nach Anwendung der hohen Bolusdosis von Tirofiban (25 µg/kg Körpergewicht i.v.) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Zahl der Patienten mit peripheren Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle (Minimal-, Minor-Blutung nach TIMI-Blutungsklassifikation) in der HDB-Gruppe signifikant höher ist ($p=0,029$) als in der LDB-Gruppe. Bezüglich der Organblutungen, traten diese in der Hoch-Bolusdosis-Gruppe nichtsignifikant häufiger auf.

5.6 Postinterventionelle medikamentöse Therapie bei Patienten mit ACS

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom besteht die Notwendigkeit einer dauerhaften medikamentösen Therapie, verbunden mit einem angepassten Lebensstil. Wesentliches Ziel ist es, im Rahmen einer Sekundärprophylaxe das

Risiko eines erneuten ischämischen Ereignisses oder des plötzlichen Herztodes zu vermindern. Im Hinblick auf die Dauertherapie besteht bei gleichem pathophysiologischem Substrat kein Unterschied zwischen Patienten mit einem STEMI und Patienten mit einem NSTEMI. Zentrale Bestandteile dieser Dauertherapie sind eine antiaggregatorische Therapie, die Behandlung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie eine medikamentöse Therapie mit einem ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Betablocker, mit Statinen und Aldosteronantagonisten (12, 70, 71, 118).

Die Anwendung von ASS zur Akut- und Dauertherapie des akuten Koronarsyndroms ist unstrittig und durch zahlreiche Studien belegt. Eine Dosis von 75 bis 100 mg täglich ist ausreichend. Die Behandlung mit ASS erfolgt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit lebenslang, sofern keine Unverträglichkeit und Kontraindikation besteht (89, 136). In diesem Fall wäre eine Therapie mit einem ADP-Antagonisten (Clopidogrel) als alternative Therapie möglich, wobei die Kostenunterschiede zu beachten sind. Unter ASS können gastrointestinale Blutungen auftreten, jedoch ist das Folgeblutungsrisiko bei Wechsel auf Clopidogrel nicht erniedrigt. Es sollte dann ein Protonenpumpenblocker (PPI) zur Prophylaxe zusätzlich gegeben werden (34), jedoch sollte nicht jeder der zur Verfügung stehenden PPI eingesetzt werden. Diese klinische Relevanz ergibt sich aus dem Interaktionspotential von PPI, die über Cytochrom P 450 metabolisiert werden. Laut Gillessen hat der PPI Pantoprazol eine Sonderstellung dadurch, dass dieses Medikament über einen 2-C19-unabhängigen Metabolismus (Isoenzym von Cytochrom P 450) abgebaut wird und somit das Isoenzym 2-C19 nicht hemmt, welches das Prodrug von Clopidogrel in den wirksamen Metaboliten umwandelt, ein Verlust des thrombozytenaggregationshemmenden Effektes sollte somit nicht eintreten. Seit dem Jahr 2009 ergaben jedoch amerikanische Untersuchungen das Ergebnis, das die Einnahme eines PPI die Inhibition der Thrombozytenaggregation abschwächt, aber die Gabe eines PPI würde sich nicht auf die klinischen Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache) der mit Clopidogrel oder Prasugrel behandelten Patienten auswirken.

In unserer Studie erhielten fast alle Patienten ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg, in der LDB-Gruppe wurde einem Patienten (0,7 %) Ticlopidin verordnet, welches ebenfalls effektiv ist, aber ein höheres Nebenwirkungsprofil besitzt. Bei einer

Clopidogrel-Resistenz bietet diese Einstellung jedoch eine Alternative, wobei heute eher Prasugrel eingesetzt wird. Die kombinierte Gabe von Acetylsalicylsäure (Aspirin) und Clopidogrel ist Standardmedikation zur Vorbereitung und Nachbehandlung der perkutanen Koronarintervention (128). Insbesondere durch die Implantation eines Stents, die in Deutschland bei >80% aller perkutanen Koronarinterventionen praktiziert wird, ist die duale antiaggregatorische Therapie mit Aspirin und Clopidogrel zur Vermeidung der gefürchteten Komplikation einer Stentthrombose unumgänglich. Die Einführung der dualen antiaggregatorischen Therapie basiert auf der Erkenntnis, dass die akute Stentthrombose nicht ein Problem der plasmatischen, sondern der thrombozytären Gerinnung ist (120). Schömig und Kollegen zeigten 1996, dass durch die Kombination von Aspirin und Ticlopidin gegenüber Aspirin und Marcumar die Häufigkeit früher Stentthrombosen und anderer kardiovaskulärer Ereignisse signifikant gesenkt werden konnte (122). Mehrere Studien bestätigten dieses Ergebnis (18, 92, 144). Weiter belegt die COMMIT-Studie, dass auch ohne eine katheterinterventionelle Therapie des akuten Myokardinfarktes (STEMI) eine sofort initiierte kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS der alleinigen Therapie mit ASS überlegen ist (35, 36). Die Daten der PCI-CLARITY-Studie haben die Überlegenheit dieser Therapie bereits bei anschließender interventioneller Therapie bei einem NSTEMI belegt (114). Die CREDO-Studie zeigte einen deutlichen Benefit von Clopidogrel während 12 Monaten nach elektiver Koronarintervention, die PCI-CURE-Studie nach Koronarintervention bei akutem Koronarsyndrom bis zu 9 Monate nach initialer Angioplastie (102,135).

In der HDB-Gruppe erhielten alle Patienten (100,0 %) Clopidogrel postinterventionell, in der LDB-Gruppe 144 Patienten (99,3%). Die notwendige Dauer der dualen antiaggregatorischen Therapie nach koronarer Stentimplantation ist vom jeweiligen Stenttyp und der bestehenden Plaqueaktivität abhängig. Patienten mit Stentimplantation bei akutem Koronarsyndrom und Patienten mit modernem Drug Eluting Stent bedürfen einer verlängerten dualen antiaggregatorischen Therapie. Dabei gilt in Anlehnung an die Empfehlungen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) von 2005 eine Therapiedauer nach Implantation eines Bare Metal Stents (BMS) additiv zur Dauerbehandlung mit Aspirin eine Clopidogrel-Einnahme für mindestens 4 Wochen, nach PCI/Stentimplantation bei akutem Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Hebung Clopidogrel für 12 Monate und nach Implantation eines Drug

Eluting Stents (DES) für mindestens 6 – 12 Monate (120). Auf die Berücksichtigung einer wirtschaftlichen Verordnungsweise in Zeiten begrenzter Finanzmittel soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Bei der dualen antiaggregatorischen Therapie sollte natürlich zwischen der Verhütung einer potenziell lebensbedrohlichen Stentthrombose und dem tendenziell höheren Blutungsrisiko abgewogen werden. In der HDB-Gruppe wird die empfohlene längere Therapiedauer von Clopidogrel ersichtlich, deutlich mehr Patienten erhielten die Empfehlung zur Clopidogrel-Einnahme von über 6 Monaten. Eine zusätzliche Therapie mit Phenprocoumon aufgrund von Vorhofflimmern spielte in beiden Gruppen eine untergeordnete Rolle, ebenso die Heparintherapie.

Betarezeptorenblocker sind wirksame antiischämische Substanzen. Für den frühzeitigen Einsatz von kurzwirksamen Betablockern spricht die Senkung der Reinfarktrate in der COMMIT-Studie, wobei ein umsichtiger Einsatz bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz oder Hypotonie bzw. Bradykardie geboten ist (20, 35, 36, 72). Zwischen beiden Gruppen besteht hinsichtlich der Betablockertherapie ein signifikanter Unterschied ($p=0,007$), in der ersten Gruppe nahmen 120 Patienten (82,76%) einen Betablocker ein, in der Gruppe mit Hoch-Dosis-Tirofiban-Therapie 116 Patienten (93,6%).

Eine Therapie mit ACE-Hemmern bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zur Blockade des RAAS nach Myokardinfarkt ist in mehreren Studien belegt (83, 136). Auch Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und normaler linksventrikulärer Funktion profitieren nach Daten der HOPE-Studie (Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit und Morbidität) von einer ACE-Hemmer-Therapie. Es besteht daher bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder linksventrikulärer Dysfunktion eine Indikation zur dauerhaften Therapie mit einem ACE-Hemmer. Alternativ kann bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit auch eine Behandlung mit einem AT1-Rezeptorantagonisten durchgeführt werden. Die Frage, ob bei Patienten nach Myokardinfarkt ein AT1-Rezeptorblocker dem ACE-Hemmer überlegen ist oder eventuell ein additiver Effekt in der Kombination beider Substanzklassen zu erwarten wäre, wurde in der OPTIMAL- und VALIANT-Studie untersucht (118). In beiden Studien ergaben sich weder im primären Endpunkt (Gesamtsterblichkeit) noch in den sekundären

(plötzlichen Herztod, Reanimation bei Herzstillstand) und tertiären (Reinfarkt) Endpunkten nach Verabreichung von Losartan bzw. Captopril signifikante Unterschiede. ACE-Hemmer gelten somit als Therapie der Wahl nach kompliziertem Myokardinfarkt, jedoch bietet der Einsatz von AT1-Rezeptorantagonisten eine Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit. In der VALIANT-Studie wurde die Wirkung von Valsartan, Captopril und einer Kombination aus beiden an Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit konsekutiver Einschränkung der linksventrikulären Funktion ($EF < 35\%$) getestet. Auch hier ergab sich hinsichtlich des primären Endpunktes Sterblichkeit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Medikamenten. Eine Kombinationstherapie aus Valsartan und Captopril konnte im Vergleich zur Monotherapie die Sterblichkeit nicht weiter senken, führte eher zu einer Rate unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen (118). In beiden Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Einnahme von ACE-Hemmern/AT1-Rezeptorantagonisten mit $p=0,001$. In der LDB-Gruppe nahmen 139 Patienten (95,9%) einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorantagonisten ein, in der HDB-Gruppe 2 nur 102 Patienten (82,3%). Bei der Aufschlüsselung der einzelnen Wirkstoffgruppen fällt auf, dass in der ersten Gruppe der Anteil der AT1-Rezeptorantagonisten deutlich höher ist (69 Patienten, 47,6%) als in der zweiten Gruppe (19 Patienten, 13,1%). Ein Zusammenhang könnte mit den seinerzeit laufenden Studien bestehen, aus denen hervorging, dass die Einnahme eines AT1-Rezeptorantagonisten nach Myokardinfarkt eine gleichwertige Alternative ist zum ACE-Hemmer und somit auch häufiger ein AT1-Rezeptorantagonist verordnet wurde. In der HDB-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit ACE-Hemmereinnahme wieder höher (83 Patienten, 66,9%) als in der ersten Gruppe (70 Patienten, 48,3%). Die insgesamt geringere Patientenzahl hinsichtlich der ACE-Hemmereinnahme in der HDB-Gruppe könnte mit dem kurzen Zeitraum des stationären Aufenthaltes bei Erfassung der Daten sowie mit aus der Patientenakte ersichtlichen hypotonen Kreislaufverhältnissen zusammenhängen, oft wurde die Einnahme im weiteren Verlauf für die weitere Behandlung im ambulanten Bereich bzw. in der nachfolgenden stationären Einrichtung empfohlen.

In den vergangenen Jahren hat sich in zahlreichen Studien die Dyslipidämie als ein entscheidender Faktor für die Entstehung und Progression der koronaren Herzkrankheit erwiesen. In experimentellen Untersuchungen konnte außerdem der

pathogenetische Zusammenhang zwischen erhöhtem LDL-Cholesterin, Inflammation und Atherosklerose aufgezeigt werden (43, 49, 62, 133). Beispielsweise konnte in der MIRACL-Studie erwiesen werden, dass durch eine Behandlung mit 80 mg Atorvastatin die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, Infarkt, Reanimation und Hospitalisierung wegen Angina pectoris) nach 4 Monaten signifikant reduziert werden konnte (123). Durch eine gesunde Ernährung, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität lässt sich eine Fettstoffwechselstörung günstig beeinflussen. Jedoch ist bei den meisten Patienten eine begleitende medikamentöse Therapie erforderlich. Als Mittel der ersten Wahl sind hierfür die Cholesterolsyntheseenzymhemmer (CSE-Hemmer, Statine) indiziert. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom sollte die Therapie mit einem Statin bereits in der Akutphase innerhalb der ersten 4 Tage begonnen werden. Als Zielwerte für eine lipidsenkende Therapie gelten entsprechend aktueller Leitlinien LDL-Werte <100 mg/dl bzw. bei Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas) sogar LDL-Werte <70 mg/dl und Triglyzeride <200 mg/dl (49, 65). Neben dem lipidsenkenden Effekt haben die Statine auch antiinflammatorische Eigenschaften (11). Bezüglich der CSE-Hemmereinnahme besteht in unserer Analyse zwischen beiden Patientengruppen ein signifikanter Unterschied von $p=0,001$. In der HDB-Gruppe nahmen 119 Patienten (96,0%) einen CSE-Hemmer und in der LDB-Gruppe 95 Patienten (65,5%) ein. Insgesamt wurde die Gruppe mit der Hoch-Dosis-Tirofiban-Therapie kompakter therapiert, was als zunehmende Durchsetzung der Leitlinien im Laufe der Zeit zu interpretieren ist.

6 Zusammenfassung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt und belegt die erste Stelle der Todesursachenstatistik. Klinisch stellt sie sich als chronisch stabile Verlaufsform mit belastungsabhängiger Angina pectoris, als stumme Ischämie oder als akute Verlaufsform, dem akuten Koronarsyndrom dar. In der Bundesrepublik Deutschland erkranken derzeit jährlich etwa 680.000 Menschen an einem akuten Koronarsyndrom – mit steigender Tendenz.

Das akute Koronarsyndrom ist die akute Manifestation der koronaren Herzkrankung und wird nach seiner Manifestationsform in die instabile Angina pectoris, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), den akuten ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und den plötzlichen Herztod (SCD) unterteilt. Allen Manifestationen des akuten Koronarsyndroms ist gemeinsam, dass es zu einer akuten oder subakuten primären Verringerung der myokardialen Sauerstoffversorgung kommt, die auf der Ruptur einer arteriosklerotischen Koronarplaque in Verbindung mit Entzündung, Thrombose, Vasokonstriktion und Mikroembolisierung zurückzuführen ist. In der Evaluierung des Patienten mit ACS ohne ST-Hebung sind biochemische Marker unverzichtbar. Troponine sind die spezifischen Marker des myokardialen Zellunterganges.

Die allgemeinen Therapieziele bei ACS sind, die Vitalfunktionen zu erhalten, akute lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen zu behandeln und mittels effizienter Revaskularisation die Ventrikelfunktion zu erhalten und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Minimierung der Infarktgröße zu verhindern.

Bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms muss zwischen der unmittelbar nach der Diagnosestellung einzuleitenden präklinischen Therapie und klinischen Therapie unterschieden werden, wobei die Entscheidung zur invasiven Diagnostik und interventionellen Therapie risikoangepasst erfolgen sollte.

Durch Optimierung der pharmakologischen Primärbehandlung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und durch vermehrten Einsatz koronarer Stents im Rahmen der interventionellen Behandlung konnte belegt werden, dass eine frühinvasive Behandlungsstrategie der primär konservativen Behandlungsform überlegen ist (TACTICS-Studie, RITA-Studie). Insbesondere Hochrisikopatienten (Patienten mit erhöhten Troponinwerten, hämodynamischer oder rhythmischer Instabilität, dynamischen ST-Streckensenkungen im Ruhe-EKG, therapieresistenter Angina pectoris und

Patienten mit Diabetes mellitus) bedürfen einer frühzeitigen und invasiven Diagnostik und Therapie.

Die gerinnungshemmende Therapie spielt bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms eine entscheidende Rolle. Intrakoronare Thrombosen bestehen aus Fibrin und Thrombozyten.

Der Glykoproteinrezeptor-IIb/IIIa ist verantwortlich für die Querverbindung von aktivierten Thrombozyten über Fibrinogen und fördert die Gefäßverschlüsse. Drei Substanzen, die eine effektive Blockade dieses Rezeptors bewirken, wurden in die periinterventionelle Therapie eingeführt und erhielten die Zulassung für den Einsatz beim akuten Koronarsyndrom: Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban. Diese Substanzen haben eine zunehmende Bedeutung bei der Behandlung der unterschiedlichen Manifestationsformen des akuten Koronarsyndroms und reduzieren bei Risikopatienten die Zahl relevanter Endpunkte.

Die Schnelligkeit des Wirkeintritts, die Stabilität des Wirkspiegels (hohe Thrombozytenaggregationshemmung) und die Geschwindigkeit der Reversibilität nach Absetzen eines GP-IIb/IIIa-RA sind die Voraussetzung für eine sichere und effektive klinische Wirkung. Die beiden pharmakologischen Studien TAM 1 und TAM 2 zeigen, dass sich die auf dem Markt befindlichen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-antagonisten Eptifibatid, Tirofiban und Abciximab dahingehend sehr unterscheiden, das insbesondere die empfohlene Tirofiban-Dosis eine nur ungenügende Effizienz aufzeigt.

Schneider, Ernst und Vaglimigli sowie Danzi et al. beschäftigten sich mit der Wirkung höherer Bolusdosierungen des GP-IIb/IIIa-RA Tirofiban. Ein wesentliches Ziel bestand darin, eine Bolusdosierung zu finden, die während der ersten Stunde eine Thrombozytenaggregationshemmung von über 90% erzeugt. Dies konnte erst mit einer Erhöhung der Bolusdosierung von Tirofiban von 10 auf 25 µg/kg Körpergewicht erreicht werden.

Ziel dieser Arbeit war es, retrospektiv die Effizienz sowie die Sicherheit der unterschiedlichen Tirofiban-Dosierungen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu analysieren.

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von insgesamt 269 Patienten konsekutiv ausgewertet, die im Zeitraum von 2001 bis 2005 aufgrund eines akuten Koronarsyndroms in der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Rostock

mit dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Tirofiban in den unterschiedlichen Dosierungen behandelt wurden und sich einer primären PCI unterzogen.

Bis zum Jahr 2003 erhielten die Patienten eine Bolusdosis nach dem RESTORE-Schema: 10 µg/kg Körpergewicht i.v., gefolgt von einer Erhaltungsdosis mit 0,15 µg/kg/min (LDB-Tirofiban). Die Patientenanzahl der LDB-Gruppe beträgt insgesamt 145 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren. Ab dem Jahre 2004 wurde in der kardiologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock die hohe Bolusdosis von Tirofiban (HDB-Tirofiban; 25 µg/kg Körpergewicht i.v., gleiche Erhaltungsdosis) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom angewandt. In der HDB-Gruppe befinden sich insgesamt 124 Patienten, das Durchschnittsalter liegt bei 65,6 Jahren. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht bezüglich der Geschlechtsverteilung.

Unter Anwendung des Computerprogramms „SPSS“ wurden nach Vorbereitung in der Excel-Datei die Angaben der Patienten laut Krankenakte wie folgt statistisch ausgewertet: klinische und anamnestische Daten der Patienten, Aufnahmeart, die Indikation zur PCI, Labordaten, die prä-, peri- und postinterventionelle Medikation, Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur Durchführung der PCI, angiographische Ergebnisse mit Art und Erfolg der Intervention sowie Komplikationen (kardial/nicht kardial), insbesondere Blutungskomplikationen.

Die Gruppen waren vergleichbar bezüglich folgender Merkmale: Nikotinabusus, anamnestisches Vorliegen einer KHK und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie einer positiven Familienanamnese hinsichtlich des Auftretens eines vaskulären Ereignisses (Apoplex, Myokardinfarkt). Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den Gruppen hinsichtlich der Komorbidität eines Diabetes mellitus, eines arteriellen Hypertonus und einer Hyperlipidämie. Die hohe Anzahl der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus und einer HLP bestätigen diese Risikofaktoren 1. Ordnung für das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes. Außerdem schien das Vorliegen eines Diabetes mellitus sowie des Hypertonus einen Einfluss auf periphere Blutungskomplikationen an der Punktionsstellen nach PCI zu haben.

Hinsichtlich der Manifestationsformen des akuten Koronarsyndroms konnten wir zwischen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$) nachweisen. In

der HDB-Gruppe war häufiger ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI - 64 Patienten; 44,1%) und in der LDB-Gruppe ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI - 64 Patienten; 51,6%) zu verzeichnen, dies ergab sich aus der subjektiven Auswahl von Patienten mit NSTEMI in der HDB-Gruppe vom behandelnden Arzt. Bei 56,2% der Patienten war der Infarkt im Vorderwandbereich lokalisiert.

Bezüglich der Verlegung und der direkten Einweisung der Patienten mit akutem Koronarsyndrom in die Kardiologie der Universitätsklinik Rostock zur primären PCI konnten wir einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$) feststellen. In der HDB-Gruppe wurden deutlich mehr Patienten mit akutem Koronarsyndrom direkt zur akuten Intervention eingewiesen, was sicherlich auch durch Strategieänderung im Großraum Rostock mit Schaffung einer Netzstruktur für Patienten mit akutem Koronarsyndrom geprägt ist.

Nach Auswertung der angiographischen Ergebnisse ließ sich nach Analyse des TIMI-Perfusionsgrades nach PCI kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen. Jedoch musste in der LDB-Tirofiban-Gruppe aufgrund von periinterventionellen Thromben und eines nichtvorhandenen Flusses wegen Ineffektivität der Therapie in 5 Fällen auf einen anderen GP-IIb/IIIa-RA gewechselt werden (Abciximab, ReoPro®), wobei nachfolgend eine Besserung des TIMI-Flusses zu verzeichnen war. In der HDB-Gruppe gestaltete sich durch sofortigen Einsatz der höheren Dosis von Tirofiban das gewünschte therapeutische Ergebnis, ohne Auftreten von periinterventionellen Thromben, was als Zeichen der höheren Effektivität zu werten ist.

In der Analyse der myokardialen Nekroseparameter ließ sich feststellen, dass unter der hohen Bolusdosierung von Tirofiban die Nekroseparameter im Verlauf signifikant weniger anstiegen. Somit ist statistisch belegbar, dass die Infarktgröße reduziert werden konnte. Die Effizienz scheint durch Anwendung der hohen Bolusdosierung zu steigen.

Die echokardiographischen Ergebnisse waren postinterventionell in beiden Gruppen gleich. In beiden Gruppen konnten wir nach der Intervention eine durchschnittliche Verminderung des Stenosedurchmessers auf 6,0 % verzeichnen.

Hinsichtlich postinterventioneller kardialer Komplikationen wie Reinfarkt, frühe Stentthrombose und notwendige Re-PCI konnten wir zwischen beiden Gruppen

keinen signifikanten Unterschied feststellen. In der LDB-Gruppe verstarb ein Patient aufgrund eines Reinfarktes.

Die Analyse der Blutungskomplikationen erfolgte nach Ort (Organ- und periphere Blutung an der Punktionsstelle) sowie Blutungsintensität (entsprechende TIMI-Klassifikation). Die Gesamtzahl der Organblutungen war in der HDB-Tirofiban-Gruppe nichtsignifikant häufiger bei 5 Patienten (4,0%). Bezüglich peripherer Blutungen an der Punktionsstelle fanden wir in der HDB-Gruppe mit 15 Patienten (12,1%) signifikant häufiger periphere Blutungskomplikationen als in der LDB-Gruppe (6; 4,1%). Aufgrund der Organblutungskomplikationen waren in beiden Gruppen therapeutisch nur Transfusionen notwendig. Zur Behandlung der peripheren Blutungskomplikationen kam eine verlängerte Kompression an der Punktionsstelle zur Anwendung, bei 3 Patienten (2,4%) der HDB-Gruppe musste ein neuer Druckverband angelegt werden, bei einem Patienten war eine Transfusion notwendig.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in beiden Gruppen keine schwerwiegenden Blutungskomplikationen an den Organen und an der Punktionsstelle auftraten, wir konnten keine Todesfälle aufgrund von Blutungskomplikationen nach Einsatz von Tirofiban in den genannten unterschiedlichen Dosierungen, insbesondere der hohen Bolusdosis feststellen. Die höhere Bolusdosis scheint eindeutig ein erhöhtes Blutungsrisiko nach sich zu ziehen, was aus den erhöhten Prozentzahlen nach deskriptiver Analyse ersichtlich ist, insbesondere bei älteren Patienten, Frauen, Patienten mit Niereninsuffizienz und arteriellem Hypertonus sowie scheinbar auch bei Diabetikern. Auf eine initiale Thrombozytopenie sollte geachtet werden, Thrombozytopenien nach Anwendung des GP-IIb/IIIa-RA konnten wir in beiden Gruppen nicht feststellen. Die bereits bestehenden Thrombozytopenien verstärkten sich nicht.

Aus den analysierten Daten ergibt sich eine bessere Wirksamkeit der Hochdosis-Therapie von Tirofiban (Bolusdosis von 25 µg/kg Körpergewicht i.v.) ausgedrückt in weniger Therapieversagern (0 Patienten; 0,0%) in der HDB-Gruppe gegenüber 5 Patienten (3,4%) in der LDB-Gruppe und einer enzymatisch bestimmten geringeren Infarktgröße. Dies geht jedoch zu Lasten einer erhöhten Blutungsneigung bezüglich kleinerer Blutungen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisreduktion nötig. Gegebenenfalls sollte bei diesen Patienten Abciximab (ReoPro®) bevorzugt werden, insbesondere bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

7 Literaturverzeichnis

1. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint P, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 1997-2006
2. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-969
3. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Exercise echocardiography after stabilization of unstable angina: correlation with exercise thallium-201 single photon emission computed tomography. *Clin Cardiol* 1992; 15: 585-589
4. Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992; 15: 417-423
5. Antman EM, Cohan M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication therapeutic decision making. *J Am med Assoc* 2000; 284: 835-842
6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 588-636
7. Antman EM, Cohen M, Radley D et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENce meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-1608
8. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-1601

9. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal angioplasty for acute myocardial infarction. Results from the Florence Randomized elective stenting in acute coronary occlusions (FRESCO) trial. *Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-1239
10. Apple FS, Wu AH, Mair J et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 810-824
11. Arnaud C, Burger F, Steffens S et al. Statins reduce interleukin-6-incidence C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1231-1236
12. Arntz HR, Bossaert L, Fillipatos G. Initiales Management von Patienten mit akutem Koronarsyndrom. *Notfall Rettungsmed* 2006; 9 (1): 81-89
13. Arntz HR. Ein Leitfaden für den Notarzt - Prähospitaler Versorgung bei akutem Koronarsyndrom. *Kliniker* 2005 (34): 97-101
14. Balsano F, Rizzon P, Violi F et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell' Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26
15. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of NON-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660
16. Beran G, Lang I, Schreiber W, Denk S et al. Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-Segment resolution in patients with acute coronary syndrome. A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002, 105: 2355-2360
17. Bertrand EM, Belle EV: Triple antiplatelet treatment in patients presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006; 8: 59-63

18. Bertrand MB, Legrand V, Boland J et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Fule Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidin (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1996; 98: 1597-1603
19. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629
20. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzylo W. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without persistent ST-Segment Elevation. The Task Force on the management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-1840
21. Bestekorn HP, Georg Thieme Verlag 1998, 2001. Interventionelle Kardiologie-Koronarangiographie und PTCA – Indikation, Technik, Nachsorge. In: *Die PTCA*, 39-132
22. Bizarri F, Scolletta S, Tucci et al. Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) Does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac cardiovasc Surg* 2001; 122: 1181-1185
23. Bode C: Akuttherapie bei MI-Aktueller Stand. *Z Kardiologie* 2004; 93: 7-9
24. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792
25. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355: 1751-1756

26. Boden WE. "Routine invasive" versus "selective invasive" approaches to non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes management in the post-stent platelet inhibition era. *J Am Coll Cardio* 2003; 41:1135-1225
27. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-2048
28. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angioli P, Ducci K, Taddei T, Tarducci R, Cosmi F, Baldassarre S, Burali A. Randomized Comparison of Upstream Tirofiban Versus Downstream High Bolus Dose Tirofiban or Abciximab on Tissue-Level Perfusion and Troponin Release in High-Risk Acute Coronary Syndromes Treated With Percutaneous Coronary Interventions. The EVEREST Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 : 522-528
29. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann FJ, Rupprecht HJ, Zahn R. Percutane Koronarintervention (PCI). *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 513-547
30. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochmann JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, Steward DE, Theroux P. Update for the management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 106: 1893-1900
31. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-2947
32. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887
33. CAPRIE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339

34. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-244
35. Chen ZM et al. for the COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621
36. Chen ZM et al. for the COMMIT collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45842 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622-1632 *Circulation* 2002; 105: 2355-2360
37. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. A comparison of low-molecular-weight heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452
38. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Baglini R. Preliminary experience with a high bolus dose of tirofiban during percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin* 2003; 1: 28-33
39. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Baglini R. Safety of a High Bolus Dose of Tirofiban in Patients Undergoing Coronary Stent Placement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 179-184
40. Danzi GB, Capuano C, Sesana M, Mauri L, Sozzi FB. Variability in Extent of Platelet Function Inhibition After Administration of Optimal Dose of GlykoproteinIIb/IIIa-Receptor Blockers in Patients Undergoing a High-Risk Percutaneous. *Am J Cardiol* 2006; 97: 489-493
41. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Centurini BP, Baglini R. Comparison in Patients Having Primary Coronary Angioplasty of Abciximab Versus Tirofiban on Recovery of Left Ventricular Function. *Am J Cardiol* 2004; 94: 35-39
42. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Predolini S, Baglini R. Downstream administration of a high-dose tirofiban bolus in high-risk patients with unstable angina undergoing early percutaneous coronary intervention. *Ijcard* 2006; 107: 241-246

43. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint task force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610
44. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-1021
45. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-Segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2004; 25: 1009-1013
46. DeLuca G, Smit JJ, Ernst N, Suryapranata H, Otterwanger JP, Hoorntje JCA, Dambrink JHE, Gosslink ATM, de Boer MJ, van't Hof A. Impact of adjunctive tirofiban administration on myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary angioplasty for ST-Segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1-4
47. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerquist B, Lindahl B, Wallentin L. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy. *Eur Heart J* 2002; 23: 41-49
48. Diehm C, Lawall H, Löhr G, Welk T. Komplikation nach perkutaner Intervention. Aneurysma spurium. *Cardiovasc* 2007; 7(8): 49
49. Dietz R, Rauch B. [Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary artery heart disease. Issued by executive committee of the German Society of Cardiology-Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery]. *Z Kardiol* 2003; 92: 501-521
50. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST-elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-1942
51. Ernst N, Suryapranata H, Miedema K, Slingerland RJ, Otterwanger JP, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, Dambrink JHE, de Boer MJ, Zijlstra F, van't

- Hof AWJ. Achieved Platelet Aggregation Inhibition After Different Antiplatelet Regimens During Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1187-1193
52. Ferguson JI, Califf RM, Antman et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54
53. Fox KAA, Mehta SR, Peters R et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-Elevation acute coronary syndrome: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1319-1326
54. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 743-751
55. FRISCII investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-715
56. FRISC-II Investigators. Longterm low-molecular-weight heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701-707
57. Gärtner C, Walz L, Bauernschmitt E, Ladwig KH. Patientenbezogene Determinanten der prähospitalen Verzögerung beim akuten Myocardinfarkt. *Dtsch Arztebl* 2008; 15: 286-291
58. Gawaz M. Das Blutplättchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Auflage (Hrsg.) Georg Thieme Verlag. 1999: 54-63
59. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217

60. Gibson et al. Six month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. JACC 1998; 32: 28-34
61. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second Danish verapamil infarction trial studies. Am J Cardiol 2000; 86: 275-279
62. Gohlke H, Schuler G. Empfehlungen zur Prävention und evidenzbasierte Medizin. Z Kardiol 2005; 94S3: 1-5
63. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW et al. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoproteinIIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Circulation 2003; 107: 238-244
64. Gowda et al. Differential Benefits and Outcomes of Tirofiban vs Abciximab for Acute Coronary Syndromes in Current Clinical Practice. Angiology 2003; 54: 211
65. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 720-732
66. GUSTO-IV ACS investigators. Effect of glycoproteinIIb/IIIa-receptorblocker abciximab on outcome of patients with acute coronary syndromes without early revascularisation: The GUSTO-IV ACS randomised trial. Lancet 2001; 357: 1915-1924
67. Halkin A, Grines CL, Cox DA et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Am J Coll 2004; 43: 1780-1787
68. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, Cox DA, Turco M, Stuckey TD, Na Y, Lansky AJ, Gersh BJ, O'Neill WW, Mehran R, Stone GW. Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. The CADILLAC Risk Score. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1397-1405

69. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997; 337: 1648-1653
70. Hamm CW. (Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). 1: ACS without persistent ST segment elevations).Z Kardiolo 2004; 93: 72-90
71. Hamm CW. (Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). 2: ACS with ST-elevation).Z Kardiolo 2004; 93: 324-341
72. Harjai KJ, Stone GW, Boura J et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 91: 655-660
73. Hartmann F. Drug Eluting Stents in der Therapie der koronaren Herzkrankheit- Wie sicher sind sie in der breiten Anwendung? Cardiovasc 2007; 7: 45-49
74. Heeschen C, Dimmler St, Hamm CW, van de Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML for the Capture Study Investigators . Soluble CD40 Ligand in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2003; 348: 1104-1111
75. Heintzen MP. Was ist zu beachten? Aktuelle Revaskularisationstherapie beim akuten Koronarsyndrom. Klinikarzt 2005; 34: 102-107
76. Herold G. Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung. 2007: 207-230
77. Huynh T, Piazza N, DiBattiste PM, Snapinn SM, Wan Y, Pharand C, Theroux P. Analysis of Bleeding complications associated with glycoprotein IIb/IIIa receptors blockade in patients with high-risk acute coronary syndromes: insights from the PRISM-PLUS study. Int J Cardiol 2005; 100: 73-78
78. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005; 293: 2126-2130
79. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R et al. It's time for a change to troponin standard. Circulation 2000; 102: 1216-1220
80. James SK, Lindahl B, Siegbahn A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. Circulation 2003; 108: 275-281

81. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevations. *J Am Coll cardiol* 2002; 40: 437-445
82. Kabbani SS, DiBattiste PM. Increased Concentrations of Tirofiban in Blood and Their Correlations With Inhibition of Platelet Aggregation After Greater Bolus Doses of Tirofiban. *Am J Cardiol* 2003; 91: 334-336
83. Kalla K, Christ G, Karnik R et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 113: 2398-2405
84. Kelm M, Stauer BC. Das akute Koronarsyndrom. Instabile Angina pectoris - Herzinfarkt. *Internist* 2005; 46: 265-274
85. Kereiakes DJ, Montalescot G, Antman EM et al. Low-molecular weight heparin therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: An expert consensus. *Am Heart J* 2002; 144: 615-624
86. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E et al. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol* 2001; 13: 272-278
87. Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC et al. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatide, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 751-757
88. Kreutzkamp B. Perkutane Koronarinterventionen: Empfehlungen zu Indikation, medikamentöser Therapie und Stents - Zusammenfassung der Leitlinien zu perkutanen Koronarinterventionen, herausgegeben von der Task Force for Percutaneous coronary Interventions of the European Society of cardiology (ESC). *AMT* 2005; 23.Jahrgang ; Heft 8: 256-260
89. Krüth P, Heer T, Senges J, Zeymer U. Akuter Herzinfarkt nach Absetzen von Azetylsalicylsäure 2 Jahre nach Implantation eines Medikamenten-freisetzenden Stents. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 201- 203
90. Kurz K, Katus HA, Giannitsis E. Risikostratifizierung im akuten Koronarsyndrom. Aktuelle Marker der Myocardschädigung. *Kliniker* 2005; 34(4): 91-96

91. Lee et al. Adjunctive Platelet GlycoproteinIIa/IIIb Receptor Inhibition with Tirofiban before Primary Angioplasty Improves Angiographic Outcomes. Results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGRA-PA) Pilot Trial. *Circulation* 2003; 107: 1497-1501
92. Leon MB, Baim DS, Pogma JJ et al. The Stent anticoagulation restenosis study investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimes after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671
93. Leschke M. Akutes Koronarsyndrom. *Kliniker* 2005; 34(4): 90
94. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ et al. Complementary-arterystenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341: 319-327
95. Lincoff AM, Epilog investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-1696
96. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147
97. Mahnken AH, Mühlenbruch G, Dohmen G, Kelm M, Wildberge JE, Günther RW. Aktueller Stand der MSCT-Angiographie der Koronararterien. *Dtsch Ärztebl* 2007; 104(31-32): 1948-1954
98. Majure DT, Abernethy SK. Fondaparinux versus enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-2216
99. Mark B, Meinertz T, Fleck et al. Stetige Zunahme der Prähospitalzeit beim akuten Herzinfarkt. *Dtsch Ärztebl* 2006; 20: 1378-1383
100. Martinez-Rios et al. Comparison of Reperfusion Regimes with or without Tirofiban in ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 280
101. McCord J, Nowack RM, McCullough PA et al. Ninety minutes exclusion of acute myocardial infarction using quantitative point of care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001; 104: 1483-1488
102. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533

103. Moliterno et al. Outcomes at 6 month for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 355-360
104. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, Cannon Cp, Braunwald E. cardiac troponin I for stratification of early outcomes and thr efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1812-1817
105. Moser M, Bode C. Antithrombotische Therapie bei akutem Myocardinfarkt. *Internist* 2008; 49: 1031-1037
106. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" Strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 1593-1599
107. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus Troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-1410
108. Oler A, Whooley MA, oler J et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta- analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-815
109. Ottani F, galvanic M, Nicolini FA et al. Elevated cardiac troponin levels predict thr risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 140: 917-927
110. Patti G, Colonna G, Pasceri V et al. Randomized trial of high loading dose clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 2099-2106
111. Petersen JL, Maheftey KW, Hasselblad V et al. Efficacy and bleeding complications among Patients randomized to enoxaparin or unfractioneted heparin for antithrombin therapie in non- ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96
112. Pfeiler M. Entwicklung und aktueller Stand der invasiven Koronarangiographie. *Z Kardiologie* 2000; 89(1): I/3-I/10

113. Rao K, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, Bell WR, Knatterud G, Robertson TL, Terrin ML. Thombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial-Phase I: Hemorrhagic Manifestations and Changes in Plasma Fibrinogen and the Fibrinolytic System in Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Aktivator and Streptokinase. J Am Coll Cardiol 2002; 11: 1-11
114. Sabatine MS, Cannon GP, Gibson CM et al. Effects of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA 2005; 294: 1224-1232
115. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Circulation 2002; 105: 1760-1763
116. Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, Ottani F, White HD, Armstrong PW, Ohman EM, Pieper KS, Califf RM, Topol EJ. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 22-29
117. Schlitt A, Schubert S, Müller-Verdan U, Werdan K, Buerke M. Gerinnungshemmung bei akutem Koronarsyndrom. AMT 2007; 25: 330-337
118. Schmidt J, Friedrich E, Böhm M. ACE-Hemmer/AT1-Blocker-Welches Mittel empfiehlt sich aus kardiologischer Sicht? Cardiovasc 2007; 7: 46-47
119. Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, Aguirre F, Lo MW, Yin KC, Aggarwal A, Kabbani SS, Dibattiste PM. Enhanced Early Inhibition of Platelet Aggregation With an Increased Bolus of Tirofiban. Am J Cardiol 2002; 90: 1421-1423
120. Schneider H, Weber F, Holzhausen C, Körber T, Ince H, Rehders T, Nienaber CA. Duale antiaggregatorische Therapie nach Implantation von Koronarstents. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 1105-1110
121. Scholte op Reimer WJM, Gitt AK, Boersma M et al. (Eds). Cardiovascular Diseases in Europe 2006. Euro Heart Survey. Sophia Antipolis; European Society of Cardiology

122. Schöming A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary- artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089
123. Schwarz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al for (MIRACL) Study Investigators, Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718
124. Senges J, Schiele R. Prähospitalzeit-Patientenwissen allein reicht nicht aus. *Z Kardiologie* 2004; 93(1): I/16-I/18
125. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H et al. Randomised comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet* 1998; 352: 673-681
126. Sheldrake J. Drug eluting stent penetration in Europe. *Cardiovascular News* 2004; 9: 20
127. Shepherd J, Blau GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular Disease (PROSPER), a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630
128. Silber S, Albertsson P, Aviles FF. For the task Force of PCI of the European Society of Cardiology Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 138: 804-847
129. Simoons ML, CAPTURE investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-143
130. Spinter SA, Inverto SM, Cohen M et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin in patients with severe renal impairment: analysis from ESSENCE and TIMI 11 B studies. *Am Heart J* 2003; 146: 33-41
131. Statistisches Bundesamt. 2006; Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2004
132. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention (CREDO). *JAMA* 2002; 288: 2411-2420
133. Stiefelhagen P. Neue Studienergebnisse in der Kardiologie. *Internist* 2006; 47: 1186-1191

134. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for the patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 238-244
135. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann F-J, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Moses JW, Cohen DJ, Cohen EA, Cohen M, Wolski K, Di-Battiste PM, Topol EJ. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoproteinIIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2002; 105: 2347-2354
136. Strauer BE. Der akute Herzinfarkt. *Internist* 2008; 49: 1022
137. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21: 1502-1513
138. The platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management (PRISM) study for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-1505
139. The platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497
140. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoproteinIIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-1453
141. Theroux et al. Glycoprotein IIb /IIIa Receptor Blockade Improves Outcomes in Diabetic Patients Presenting with unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 102: 2466-2472
142. TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556
143. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-1894

144. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. The Multicenter Aspirin and Ticlopidin Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-2132
145. Vaglimigli M, Campo G, Percoco G et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial *JAMA* 2008; 299: 1788-1799
146. Valgimigli M, Campo G, Pellegrino L, Guardigli G, Ferrari R. Tirofiban: a critical reappraisal of the clinical use, recent developments and future perspectives. *Future Cardiol* 2006; 2(1): 17-27
147. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The Additive Value of tirofiban administered With the High-Dose Bolus in the Prevention of Ischemic Complications during High-Risk Coronary Angioplasty. The ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 14-19
148. Van Buren F, Mannebach H, Horstkotte D. 20. Bericht über die Leistungszahlen der Herz-Katheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Kardiol* 2005; 942: 212-215
149. Van de Werf F, Ardissino D, Betrin A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann F-J., Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FWA, Wijns W. Management of akute myocardial infarction in patients presenting with ST-Segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart* 2003; 24: 28-66
150. Weber M, Hamm C. Die instabile Angina pectoris (IAP) nach neuer Klassifikation: Welche Diagnostik - welche Therapie?. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1082-1088
151. Weber M, Hamm C. Myocardinfarkt und instabile Angina pectoris. *Internist* 2007; 48: 399-412
152. Welsh RC, Goldstein P, Adgey J et al. Variations in pre-hospital fibrinolysis process of care: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolysis 3 Plus International acute myocardial infarction pre-hospital care survey. *Eu J Emerg Med* 2004; 11: 134-140

153. Williams DO, Braunwald E, Thompson B et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-Q-wave-infarction. Observations from the TIMI IIIb Trial. *Circulation* 1996; 94: 2749-2755
154. Winter RJ de, Windhausen F, Cornel JH et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095-1104
155. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman E. Prasugrel versus Clopidogrel bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen. *N engl J Med* 2007; 357: 2002-2015.
156. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502
157. Zahn R, Zeymer U. Interventionelle Therapie des akuten Herzinfarktes. *Internist* 2008; 49: 1038-1046
158. Zeymer U, Gitt A, Jünger C, Koeth O, Zahn R, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J for the ACOS-Registry Participants. Clinical Benefit of Enoxaparin in Patients With High-Risk Acute Coronary syndromes Without ST Elevations in Clinical Practice. *Am J Cardiol* 2006; 98: 19-22
159. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revaskularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur heart J* 2010; 1093: 1-55

Thesen

zur wissenschaftlichen Arbeit:

Vergleich von Effizienz und Sicherheit von Hoch- und Niedrig-Dosis-Therapie mit Tirofiban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von
Dörte Puskeiler
aus Bützow

Rostock 2011

1. Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten Erkrankungen der Industriestaaten und steht statistisch an erster Stelle der Todesursachen. In der Bundesrepublik Deutschland erkranken derzeit jährlich etwa 680000 Menschen an einem akuten Koronarsyndrom – mit steigender Tendenz.
2. Das akute Koronarsyndrom stellt die akute klinische Manifestation der koronaren Herzerkrankung dar und ist durch eine instabile Koronarplaque charakterisiert. Nach seiner Form erfolgt eine Unterteilung in instabile Angina pectoris (IAP), den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und den plötzlichen Herztod (SCD).
3. Unmittelbar nach der Diagnosestellung muß zwischen der einzuleitenden präklinischen Therapie und der klinischen Behandlung in einer entsprechenden Fachklinik (Revaskularisierung) unterschieden werden. Die allgemeinen Therapieziele sind die Sicherung der Vitalfunktionen, Behandlung akuter lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen, Erhalt der Ventrikelfunktion und Verhinderung der Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Minimierung der Infarktgröße.
4. Neben den medikamentösen antianginösen Maßnahmen zur Akutbehandlung spielt die gerinnungshemmende Therapie beim akuten Koronarsyndrom eine entscheidende Rolle, da die intrakoronare Thrombusbildung durch direkte (Hirudin, Bivalirudin) und indirekte Thrombinhemmer (unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin; Fondaparinux), Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel, GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten) und fibrinolytische Substanzen reduziert bzw. aufgelöst werden kann.
5. Eine noch stärkere Thrombozytenaggregationshemmung kann mit den GP-IIb/IIIa-RA erzielt werden, die außerdem in der Akuttherapie des ACS einen schnellen Wirkungseintritt besitzen. Viele Studien befassten sich mit der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten sowie neuen Dosierungen zur Steigerung der Thrombozytenaggregation bei akutem Koronarsyndrom.

6. Wegen suboptimaler Thrombozytenaggregationshemmung mit ungenügender Wirkung wurde bei dem GP-IIb/IIIa-RA Tirofiban eine neue Bolusdosierung festgelegt. Beim neuen Dosierungsschema wurde die Bolusdosierung von Tirofiban von 10 auf 25 µg/kg Körpergewicht intravenös erhöht und ab dem Jahr 2004 in der kardiologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Rostock bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom angewandt.
7. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, retrospektiv die Effizienz und die Sicherheit nach prä- bzw. periinterventionellem Einsatz des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten mit zwei verschiedenen Bolusdosierungen von Tirofiban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu analysieren.
8. Für die Arbeit wurden Daten von 269 konsekutiven Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 2001 bis 2005 aufgrund eines akuten Koronarsyndroms in der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurden und sich einer primären PCI unterzogen.
9. Die erste Gruppe von 145 Patienten erhielt im Jahr 2001 bis 2003 den GP-IIb/IIIa-RA Tirofiban nach der RESTORE-Bolusdosis von 10 µg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min (low dose bolus-Gruppe; LDB-Gruppe). Das Durchschnittsalter dieser Gruppe liegt bei 64 Jahren. Die Anzahl der Männer beträgt 100 (69,0%), der Frauen 45 (31,0 %). In der zweiten Gruppe (high dose bolus-Gruppe; HDB-Gruppe) befinden sich insgesamt 124 Patienten, welche Tirofiban in einer hohen Bolusdosis von 25 µg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 µg/kg/min bekamen. Es handelt sich in dieser Gruppe um 91 Männer (73, %) und um 33 Frauen (26,6 %) mit einem Durchschnittsalter von 65,6 Jahren.
10. Zur Effizienzbeurteilung wurden angiographische und echokardiographische Ergebnisse sowie laborchemische Kontrollen der myokardialen Nekroseparameter im Verlauf berücksichtigt.

11. Die angiographischen Ergebnisse beider Gruppen ergeben hinsichtlich der Effizienz des TIMI-Flusses nach der Intervention keinen signifikanten Unterschied. Jedoch ist zu erwähnen, dass in der LDB-Gruppe in 5 Fällen aufgrund von periinterventionellen intrakoronaren Thromben und eines nichtvorhandenen normalisierten Flusses im Infarktgebiet wegen Ineffektivität auf einen anderen Thrombozytenaggregationshemmer (Abciximab) zurückgegriffen werden musste. Auch die echokardiographischen Parameter nach der PCI zeigen keine Effizienzsteigerung der hohen Bolusdosis, eine größere Anzahl an Patienten sollte postinterventionell echokardiographiert werden.
12. In der Analyse der myokardialen Nekroseparameter ließ sich feststellen, dass unter der hohen Bolusdosis von Tirofiban diese Parameter signifikant weniger anstiegen. Die hohe Bolusdosis verhindert statistisch signifikant die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch Minimierung der Infarktgröße.
13. Die Blutungskomplikationen wurden in Organblutungen und in periphere Blutungen (Blutungen an der arteriellen Punktionsstelle) unterteilt, zur Beurteilung des Ausmaßes der Blutung wurde entsprechend der TIMI-Blutungsklassifikation in Minimal-, Minor- und Major-Blutungen untergliedert.
14. In der LDB-Gruppe fanden wir 6 (4,1%) und in der zweiten Gruppe mit HDB-Dosierung 15 (12,1%) periphere Blutungen, ein signifikanter Unterschied von $p=0,029$ liegt vor. Organblutungen stellten sich in der HDB-Gruppe bei 5 Patienten (4,0%) nichtsignifikant häufiger dar (LDB-Gruppe: 2 Patienten (1,4%)). Tödliche Blutungskomplikationen traten nicht auf.
15. In einer abschließenden deskriptiven Analyse konnten wir insgesamt bezüglich der Organblutungen im Vergleich tendenziell erhöhte Prozentzahlen bei Frauen, älteren Patienten, bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypertonus sowie aus vorhergehender Analyse – ersichtlich bei Anwendung der hohen Bolusdosis von Tirofiban – feststellen.

16. Bei deskriptiver Analyse der Blutungskomplikationen der Punktionsstelle konnten wir ein erhöhtes Risiko bei Frauen, älteren Patienten, bei Patienten mit niedrigem BMI und arteriellem Hypertonus finden. Bei 13,0% der Diabetiker traten diese Blutungskomplikationen auf, so dass der Diabetiker ebenfalls als Risikopatient einzustufen ist. Erneut stellen sich die erhöhten Prozentzahlen von Blutungskomplikationen bei Anwendung der hohen Bolusdosis von Tirofiban dar.
17. Abschließend ergibt sich aus den analysierten Daten eine bessere Wirksamkeit der Hoch-Dosis-Therapie von Tirofiban, ausgedrückt in weniger Therapieversagern und in einer enzymatisch bestimmten geringeren Infarktgröße, aber zu Lasten einer gering erhöhten Blutungsneigung. Auf die genannten Risikofaktoren einer Blutungskomplikation ist zu achten, bei Niereninsuffizienz ist die Dosis von Tirofiban zu reduzieren. Gegebenenfalls sollte ein anderer Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist (Abciximab/Reopro®) bevorzugt werden.
18. Prospektive Studien mit höherer Patientenzahl wären für die Risikostratifizierung anzustreben. Eine multivariate Analyse konnte aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht durchgeführt werden.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Rostock, Mai 2011

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Ince für die Überlassung des Themas der Dissertationsarbeit.

Herrn Professor Dr. med. F. Weber und Herrn Dr. med. H. Schneider möchte ich für die unermüdliche und freundliche Unterstützung sowie Beratung beim Bearbeiten des Themas danken.

Großer Dank gilt Frau Dipl.-Math. H. Krentz vom Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universitätsklinik Rostock für die enge Zusammenarbeit, Beratung und Motivation bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie für die Rücksichtnahme und Geduld bei der Fertigstellung der Dissertation in den letzten Jahren danken.

Anhang 1: Patientenerfassungsbogen

Merkmal	LDB-Gruppe	HDB-Gruppe
Demographie		
• Geschlecht		
• Alter		
• BMI		
Komorbidität		
• D. mellitus		
• Hypertonus		
• KHK		
• HLP		
• Nikotin		
• HLP		
• chronische Niereninsuffizienz		
• Thrombozytenzahl		
• cerebrovaskuläre Erkrankungen		
• periphere Gefäßerkrankungen		
• positive Familienanamnese		
• Vormedikation		
Indikation für PCI		
• instabile A. pectoris		
• NSTEMI		
• STEMI		
Killip class I - IV		
Aufnahmeart		
• direkte Einweisung in Klinik		
• Verlegung in Klinik		
Zeitintervalle		
• Symptombeginn - Aufnahme		
• Aufnahme - PCI		
• Symptome - PCI		
Angiographische Daten		
• Gefäßerkrankung		
• Stenose Lokalisation		
• Zielgefäß		
• Koronarintervention		
• Gefäßzugang		
• Interventionsart		
• Punktionsverschlusssystem		

Merkmal	LDB-Gruppe	HDB-Gruppe
Prä-/peri- und postinterventionelle Medikation		
• i.v. Aspirin 500 mg		
• i.v. Heparin 5000 IE		
• Clopidogrel 300mg/600 mg		
• i.v. Tirofiban Infusionsdauer		
• i.v. UFH - Σ Patientenzahl		
• i.v. UFH-Infusionsdauer		
• ausschließlich i.v. UFH		
• initial s.c. LWMH, dann i.v. UFH		
• ausschließlich s.c. LWMH		
Ergebnisse der PCI		
• Koronarstenosen vor/nach PCI		
• TIMI-Fluss vor/nach PCI		
• Wechsel auf anderen GP-IIb/IIIa-RA		
• Myokardnekrosen vor/nach PCI		
• Ejektionsfraktion nach PCI		
Komplikationen nach PCI		
• kardiale Komplikationen		
• Re-Infarkt		
• Stenothrombose		
• RE-PCI		
• kardialer Tod		
• nichtkardiale Komplikationen		
• Pneumonie		
• Lungenembolie		
• nichtkardialer Tod		
• Blutungskomplikationen		
• Blutung an Organen		
• Blutung an Punktionsstelle		
• periphere Komplikationen an Punktionsstelle		
• AV-Fistel		
• PSA		
• Diagnostik		
• Therapie		
medikamentöse Entlassungstherapie		
• ASS		
• Clopidogrel		
• Betablocker		
• AT1B/ACE-Hemmer		
• CSE-Hemmer		
• Ca-Antagonist		

Anhang 2: Tabelle 25 - Deskriptive Analyse der Organblutungen unter Beachtung von Demographie und Komorbidität

	Organblutungen							
			vorhanden			nicht vorhanden		
Anzahl der Patienten	abs.	Gesamtzahl (in %)	abs.	Merkmal (in %)	Gesamtzahl (in %)	abs.	Merkmal (in %)	Gesamtzahl (in %)
Merkmal								
Diabetes mellitus	69	25,7	2	2,9	0,7	67	97,1	25,0
Geschlecht								
• Männer	191	71,0	4	2,1	1,5	187	97,9	69,5
• Frauen	78	29,0	3	3,9	1,1	75	96,1	27,9
Alter								
• <70 Jahre	174	64,7	4	2,3	1,5	170	97,7	63,2
• ≥70 Jahre	95	35,3	3	3,2	1,1	92	96,8	34,2
BMI								
• <25 kg/m ²	49	18,2	1	2,0	0,4	48	98,0	17,8
• ≥25 kg/m ²	220	81,8	6	2,7	2,2	214	97,3	79,6
Hypertonus	186	69,1	6	3,2	2,2	180	96,8	66,9
Niereninsuffizienz	57	21,2	3	5,3	1,1	54	94,7	20,1
Thrombozyten *								
• ≤140 10 Gpt/l	14	11,4	0	0,0	0,0	14	100,0	11,4
• >140 10 Gpt/l	109	88,6	5	4,6	4,1	104	95,4	84,5

* nur in HDB-Gruppe aufgeführt - Gesamtzahl 123, 1 Patient nicht bestimmt

Anhang 3: Tabelle 26 - Deskriptive Analyse von Organblutungen unter Beachtung der begleitenden antikoagulatorischen Therapie

				Organblutungen							
				vorhanden				nicht vorhanden			
Anzahl der Patienten	abs.	Gruppe (in %)	Gesamtzahl (in %)	abs.	Merkmal (in %)	Gruppe (in %)	Gesamtzahl (in %)	abs.	Merkmal (in %)	Gruppe (in %)	Gesamtzahl (in %)
Merkmal											
i.v. UFH	236	-	87,7	7	3,0	-	2,6	229	97,0	-	85,1
s.c. LWMH, dann i.v. UFH	25	-	9,3	0	0,0	-	0,0	25	100,0	-	9,3
s.c. LWMH	6	-	2,2	0	0,0	-	0,0	6	100,0	-	2,2
i.v. UFH-Infusionsdauer											
>14 - 24 h	197	-	75,5	2	1,0	-	0,8	195	99,0	-	74,7
i.v. LDB-Tirofiban Infusionsdauer											
>14 - 24 h	123	84,8	45,7	2	1,6	1,4	0,7	121	98,4	83,4	45,0
i.v. HDB-Tirofiban Infusionsdauer											
>14 - 24 h	75	60,5	27,9	0	0,0	0,0	0,0	75	100,0	60,5	27,9
LDB-Tirofiban-Therapie	145	100,0	53,9	2	1,4	1,4	0,7	143	98,6	98,6	53,2
HDB-Tirofiban-Therapie	124	100,0	46,1	5	4,0	4,0	1,9	119	96,0	96,0	44,2

Anhang 4: Tabelle 27 - Deskriptive Analyse von Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle unter Beachtung der Demographie und Komorbidität

			Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle					
			vorhanden			nicht vorhanden		
Anzahl der Patienten	abs.	Gesamtzahl (in %)	abs.	Merkmal (in%)	Gesamtzahl (in%)	abs.	Merkmal (in %)	Gesamtzahl (in%)
Merkmal								
Diabetes mellitus	69	25,7	9	13,0	3,4	60	87,0	22,3
Geschlecht								
• Männer	191	71,0	13	6,8	4,8	178	93,2	66,2
• Frauen	78	29,0	8	10,3	3,0	70	89,7	26,0
Alter								
• <70 Jahre	174	64,7	12	6,9	4,5	162	93,1	60,2
• ≥70 Jahre	95	35,3	9	9,5	3,3	86	90,5	32,0
BMI								
• <25 kg/m ²	49	18,2	5	10,2	1,9	44	89,8	16,3
• ≥25kg/m ²	220	81,8	16	7,3	6,0	204	92,7	75,8
Hypertonus	186	69,1	17	9,1	6,3	169	90,9	62,8
Niereninsuffizienz	57	21,2	5	8,8	1,9	52	91,2	19,3
Thrombozyten*								
• ≤140 10E9/l	14	11,4	3	21,4	2,4	11	78,6	9,0
• >140 10E9/l	109	88,6	12	11,0	9,8	97	89,0	78,8

* nur in HDB-Gruppe bestimmt, Gesamtzahl 123 Patienten (1 Patient nicht bestimmt)

Anhang 5: Tabelle 28 - Deskriptive Analyse der Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle unter Beachtung der begleitenden antikoagulatorischen Therapie

				Blutungskomplikationen an der Punktionsstelle							
				vorhanden				nicht vorhanden			
Anzahl der Patienten	abs.	Gruppe (in %)	Gesamtzahl (in %)	abs.	Merkmal (in %)	Gruppe (in %)	Gesamtzahl (in %)	abs.	Merkmal (in %)	Gruppe (in %)	Gesamtzahl (in %)
Merkmal											
ausschließlich i.v. UFH	236	-	87,7	16	6,8	-	6,0	220	93,2	-	81,8
s.c. LWMH, dann i.v. UFH	25	-	9,3	3	12,0	-	1,1	22	88,0	-	8,2
ausschließlich s.c. LWMH	6	-	2,2	1	16,7	-	0,4	5	83,3	-	1,9
i.v. UFH-Infusionsdauer											
>14 - 24 h	203	-	75,5	19	9,4	-	7,1	184	90,6	-	68,4
i.v. LDB-Tirofiban Infusionsdauer											
>14 - 24 h	127	87,6	47,2	6	4,7	4,1	2,2	121	95,3	83,5	45,0
i.v. HDB-Tirofiban Infusionsdauer											
>14 - 24 h	76	61,3	28,2	13	17,1	10,5	4,8	63	82,9	50,8	23,4
LDB-Tirofiban-Therapie	145	100,0	53,9	6	4,1	4,1	2,2	139	95,9	95,9	51,7
HDB-Tirofiban-Therapie	124	100,0	46,1	15	12,1	12,1	5,6	109	87,9	87,9	40,5